



Comitato Scientifico ed Organizzatore

Anna Teresa Giallonardo
annateresa.giallonardo@uniroma1.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Federico Vigevano
federico.vigevano@opbg.net

Sede

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

Segreteria Organizzativa



PTS CONGRESSI
SEGRETERIA LICE
*Via Nizza 45, 00198 Roma
Tel. 06 85 35 55 90
Fax 06 85 35 60 60
www.ptsroma.it/poli2011
Segreteria.Lice@ptsroma.it*

Giovedì 27 gennaio

09:30

Registrazione

AULA MAGNA

10:00 – 13:00

Genetica delle Epilessie: Famiglie, Gemelli e Aggiornamento delle ricerche in corso

Coordinatori: A. Bianchi, F. Zara

10:00-11:30

Famiglia con ricorrenza di disgrafia/dislessia , disturbi del movimento ed E. di difficile inquadramento

F. Randi, S. Pro, P. Pulitano, C. Casali, A. Davin, O. Mecarelli

Famiglia GEFS+ fenotipicamente atipica

P. Benna, R. Colonna, E. Montalenti

Convulsioni Febrili in associazione con E. Focale o E. Generalizzata: presentazione di una famiglia

B. Frassine, F. Beccaria, S. Cagdas, A. Montagnini, G. Capovilla

Fenotipi eterogenei di Emicrania Emiplegica, Convulsioni Febrili ed E. Focale Occipitale Idiopatica in una famiglia con mutazione missense T1174S del gene SCN1A

A. Gambardella, L. Mumoli, M. Sturniolo, A. Fratto, G. Palamara, G. Annesi, A. Labate

Famiglia con Convulsioni Febrili ed E. e mutazione del gene GABRG2

E. Freri, D. Mei, V. Conti, S. Franceschetti, T. Granata, R. Guerrini

E. Mioclonica familiare di difficile inquadramento nosografico

M. Broli, F. Bisulli, L. Di Vito, C. Leta, L. Licchetta, B. Mostacci, F. Pittau, C. Stipa, P. Tinuper

Famiglia multigenerazionale con diverse forme di E. Idiopatica

C. Durisotti, PG Garofalo, E. Marotti

E. Parziale Familiare con Foci Variabili o E. Temporale Laterale Familiare ?

G. d'Orsi, M. Trivisano, MG Pascarella, MS Ferrara, E. Carapelle, R. Grasso, L.M. Specchio

Concordanza elettroclinica in due gemelli monozigoti con Sindrome di Dravet

M. Viri, M. Lodi, R. Chifari, A. Romeo

Gemelli monozigoti concordanti con E. Generalizzata Idiopatica ed anomalie focali all'EEG

V. Belcastro, P. Striano, TA Cantisani

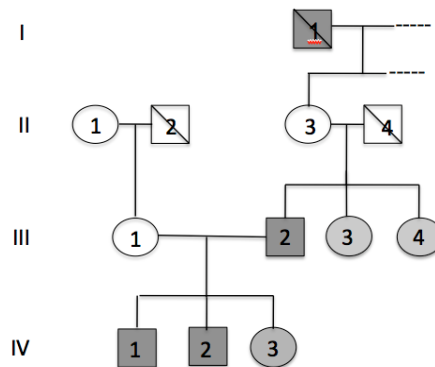
Famiglia con ricorrenza di disgrafia/dislessia, disturbi del movimento ed epilessia di difficile inquadramento

F. Randi, S. Pro, P. Pulitano, C. Casali*, Annalisa Davin**, O. Mecarelli

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria - *Dipartimento di Scienze e Biotechnologie medico-chirurgiche - Polo Pontino. Sapienza Università di Roma

**IRCCS C. Mondino - Pavia

Descriviamo una famiglia in cui su varie generazioni si osserva in diversi membri un'associazione di epilessia (di difficile inquadramento e transitoria), disturbi del movimento (soprattutto movimenti ticcoso-coreici) e disgrafia/dislessia/discalculia.



I.1 Viene riferito che era considerato lo “stregone del paese”. Soffriva di epilessia e si curava con erbe.

III.2 46 aa. Dalla prima infanzia fino a 17 aa crisi epilettiche GTC (Th: DPH, PB, VPA). Attualmente no terapia. Da piccolo allucinazioni olfattive; da sempre acufeni orecchio sin. Capacità intellettuale elevata ma scolarità bassa (disgrafia/dislessia). Tics. EEG con focalità T Sin. Mai eseguita RM.

III.3 e III.4 42 e 40 aa. Riferite crisi di assenza in età infantile. No Th. Digrafia/Dislessia.

IV.1 19 aa. Nella prima infanzia crisi con “tremore diffuso” ed “assenze con cianosi”. Sporadiche clonie emilato ds. Th: VPA. A 3 aa varicella, a 4 aa e mezzo H.zoster. No crisi dopo i 6 aa. EEG con rallentamenti aspecifici, focali e/o diffusi. Disgrafia/Dislessia con difficoltà di apprendimento scolastico (però suona il violino).

IV.2 17 aa. Parto 43° sett. Microcitemia. A 20 m. varicella. A 30 m. H. zoster. A 31 m. encefalite virale con SE. Successivamente crisi miocloniche ed EEG con scariche di PO diffuse. A 41 m. nuova encefalite con ricoveri prima a Roma e poi a Padova: ipotesi di Encefalite autoimmune. PL sostanzialmente negativa. Cariotipo 46XY. Dai 7 aa tics a vaia localizzazione. Deficit del linguaggio e difficoltà di apprendimento (dislessia/disgrafia). Dai 16 aa ptosi transitoria ma recidivante OS (esclusa miastenia). EEG attuale normale.

IV.3 15aa. A 6 m. h. zoster, con successive recidive. Discalculia. Balbuzie. A 9 aa comparsa di movimenti involontari del capo (a tipo tic o m. coreici) senza pdc, a decorso relapse/remitting. Trattata con CLZ, VPA,LEV,LTG,TPM, CNZ, senza successo.

Ricerca mutazioni gene SCN1A e GLUT1: negativa. RM negativa. Vari EEG, con rallentamenti focali e/o diffusi, talvolta solo sospetti in senso specifico.

Famiglia GEFS+ fenotipicamente atipica

P. Benna, R. Colonna, E. Montalenti

Dip.to Neuroscienze, Università di Torino

Riportiamo un pedigree familiare con tre affetti su tre generazioni.

I. M.G., maschio, 75 a.

Convulsioni febbrili fino all'età di 12 anni. Comparvero intorno ai 10 anni episodi di mioclonie palpebrali, proseguiti nell'età adulta, non indagati e non diagnosticati fino all'età di 61 anni, quando il paziente presentò una prima crisi generalizzata tonico-clonica; a 64 anni stato di male convulsivo, concomitante a polmonite lobare (e terapia antibiotica). Non ulteriori recidive, neppure mioclonie, con terapia dapprima di VPA 1000 mg/dì, poi da due anni di VPA e LTG (500 mg/dì e 25 mg/dì, rispettivamente, e livelli plasmatici di 75 µg/ml e 4 µg/ml, rispettivamente); variazione di terapia, tuttora in atto, con riduzione della dose di VPA, per comparsa di sintomatologia extrapiramidale.

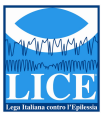
II. M.A., femmina, 42 a., unica figlia di M.G.

Ripetuti episodi di convulsioni febbrili semplici fino all'età di 12 anni. Non altri fenomeni critici in seguito.

III. C.G., femmina, 16 a., unica figlia di M.A.

Fino all'età di 12 anni ricorrenti episodi accessuali in corso di febbre, senza manifestazioni convulsive, con sintomatologia confusionale. Non trattata farmacologicamente. Non segnalati eventi critici ulteriori.

In sintesi: tre pazienti su tre generazioni, tutti con crisi febbrili plus (fino all'età di 10-12 anni), in un caso (nipote) con sintomatologia non convulsiva ma confusionale; solo nel nonno successiva comparsa di epilessia generalizzata con caratteristiche anamnestiche suggestive retrospettivamente di sindrome di Jeavons e comparsa tardiva di crisi generalizzate convulsive ben controllate farmacologicamente. Non ancora disponibili i dati dell'indagine genetica.



Convulsioni Febrili in associazione con Epilessia focale o Epilessia generalizzata: presentazione di una famiglia

B. Frassine, F. Beccaria, S. Cagdas, A. Montagnini, G. Capovilla

Centro Regionale di Epilettologia, U.O. NPI, Ospedale C.Poma, Mantova

Presentiamo il caso di una bambina dell'età di 5 anni e 6 mesi.

In anamnesi si rileva una importante familiarità in linea materna sia per CF ed Epilessia (7 casi), sia per CF (8 casi).

L'anamnesi fisiologica è muta; lo sviluppo psicomotorio si è svolto regolarmente così come l'accrescimento staturale-ponderale.

All'età di 17 mesi presenta la prima CF in corso di VI malattia. Giunge in prima consultazione presso il Nostro Centro a 2 anni e 6 mesi in occasione del IV episodio di CF. Un mese più tardi presenta la prima crisi focale in apiressia. Viene impostata terapia con VPA all'età di 4 anni e 10 mesi dato il persistere sia delle CF sia delle crisi focali in apiressia.

Si presentano la famiglia della probanda, i tracciati intercritici registrati, le immagini neuradiologiche e si porta alla discussione la associazione di CF ed epilessia focale nello stesso soggetto all'interno di una famiglia con CF e CF più epilessia.

Fenotipi Eterogenei di Emicrania Emiplegica, Convulsioni Febrili ed Epilessia Focale Occipitale Idiopatica in una Famiglia con Mutazione Missense T1174S del gene SCN1A

A. Gambardella, L. Mumoli, M. Sturniolo, A. Fratto, G. Palamara, G. Annesi, A. Labate

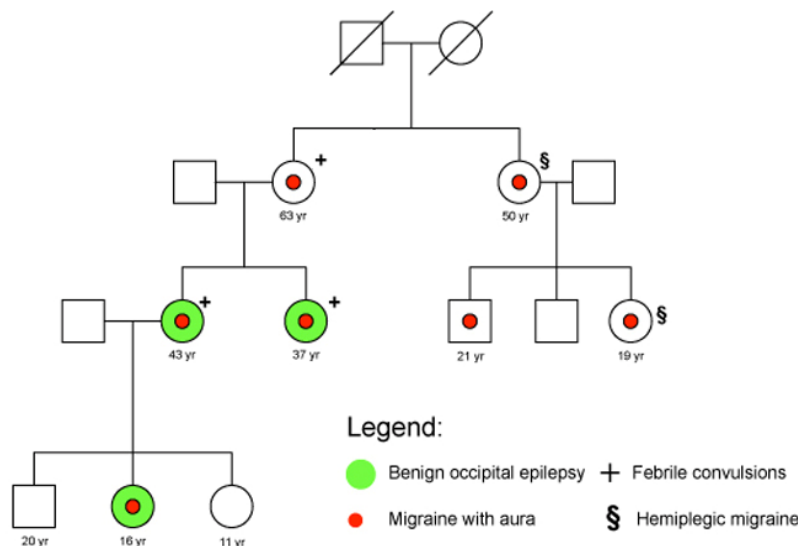
Istituto di Neurologia, Università Magna Græcia Catanzaro; Istituto di Scienze Neurologiche, CNR, Mangone - Cosenza

Sette membri su tre generazioni (vedi albero genealogico) di una famiglia di origine calabrese presentano uno spettro fenotipico eterogeneo comprendente convulsioni febbrili semplici, emicrania emiplegica, ed epilessia focale idiopatica del lobo occipitale (EPO).

L'indagine di genetica molecolare ha consentito di identificare una mutazione missense T1174S in eterozigosi del gene *SCN1A*, che segrega con la malattia con modalità di trasmissione autosomica dominante. Una simile mutazione è stata riportata in una famiglia con emicrania emiplegica familiare autosomica dominante (Gargus & Tournay, 2007). Vi è anche un report in letteratura di EPO associata a mutazione del gene *SCN1A* (Grosso et al, 2007).

La nostra famiglia dà ulteriore evidenza che mutazioni del gene *SCN1A* possono essere responsabili di fenotipi estremamente eterogenei anche nell'ambito dello stesso nucleo familiare. Inoltre, rafforza la nozione che nelle canalopatie *SCN1A* lo specifico fenotipo in ciascun paziente è determinato dal fattore genetico di per sé (es.: tipo di mutazione, sede della mutazione, etc.) nonché dalla complessa interazione poligenica/multifattoriale.

Albero genealogico della famiglia.



Famiglia con convulsioni febbrili ed epilessia e mutazione del gene GABRG2

E. Freri*, D. Mei°, V. Conti°, S. Franceschetti^, T. Granata*, R. Guerrini§

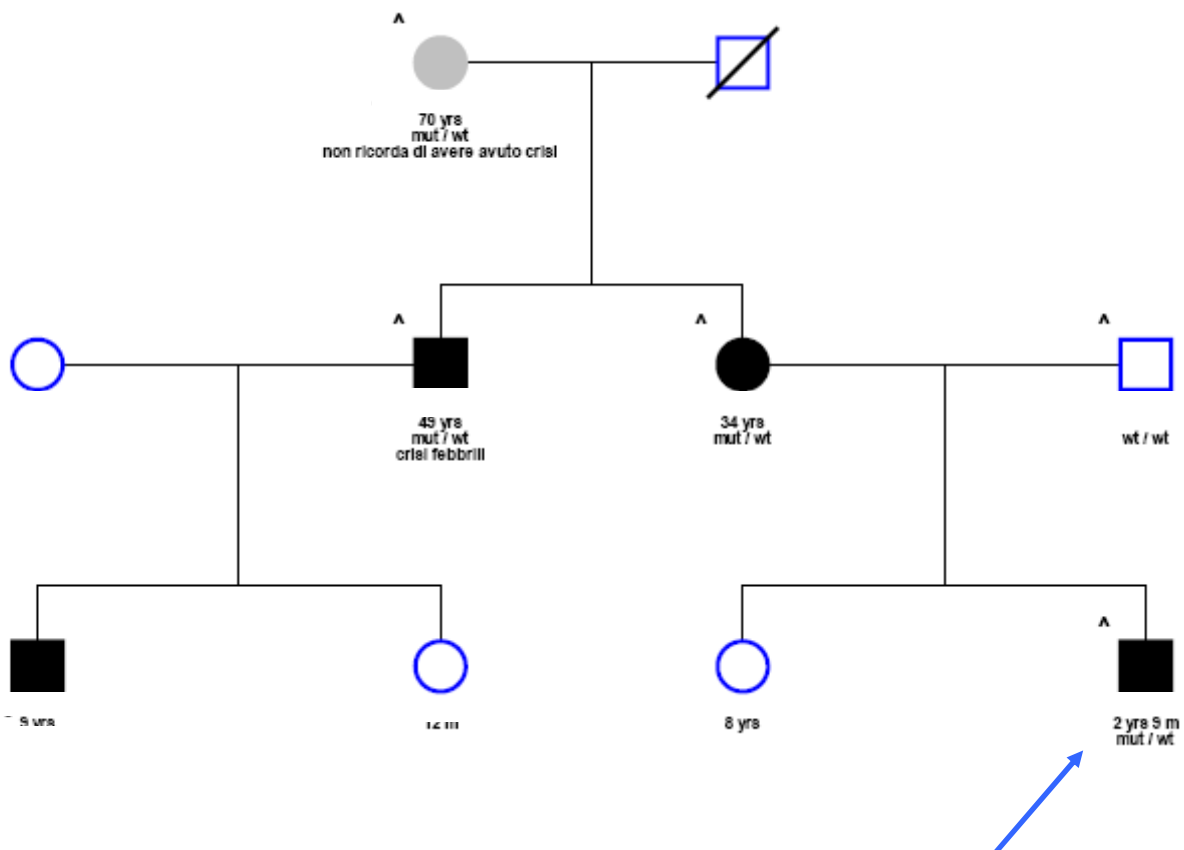
**UO Neuropsichiatria Infantile-Fondazione Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"-Milano*

° *Laboratorio di Neurogenetica- A.O.U. Nuovo Meyer-Firenze*

§ *UO Neurologia e Laboratorio di Neurogenetica- A.O.U. Nuovo Meyer-Firenze*

^ *UO Neurofisiologia Clinica-Fondazione Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"-Milano*

Presentiamo una famiglia in cui il probando è giunto alla nostra osservazione per convulsioni febbrili semplici. Bambino nato da gravidanza normodecorsa e parto eutocico; sviluppo psicomotorio normale, salvo modesto ritardo del linguaggio espressivo e lieve disturbo del comportamento. Crisi convulsive esordite a 9 mesi ed occorse sempre in corso di rialzi febbrili ($T > 38^{\circ}\text{C}$). Esame neurologico e livello di sviluppo psicomotorio normali. EEG: anomalie intercritiche epilettiformi diffuse. RM encefalo normale. La madre del paziente aveva avuto sporadiche crisi convulsive in apiressia esordite a 6 mesi, trattate con PB e VPA, crisi sporadiche fino ai 18anni, terapia poi sospesa, da allora non ha mai più avuto crisi. RM encefalo normale. Il fratello della madre aveva avuto convulsioni febbrili semplici nell'infanzia e suo figlio, di 10anni, ha avuto una unica crisi in apiressia davanti alla TV in dicembre 2009. Esame neurologico normale, livello intellettivo normale. EEG (altrove-all'esordio): anomalie epilettiformi intercritiche e positività alla SLI. RM e TAC encefalo normali. Nel probando, nella madre, nel fratello della madre, nella nonna materna (che non ha memoria di avere avuto crisi da piccola) e nel cugino di primo grado è stata identificata una delezione nucleotidica in eterozigosi del gene GABRG2.



Epilessia mioclonica familiare di difficile inquadramento nosografico

M. Broli, F. Bisulli, L. Di Vito, C. Leta, L. Licchetta, B. Mostacci, F. Pittau, C. Stipa, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli studi di Bologna.

Descriviamo una piccola famiglia in cui madre e figlio presentano una forma di epilessia mioclonica ad eziologia sconosciuta di difficile inquadramento nosografico.

La madre (35 anni) presenta dall'età di 15 anni episodi caratterizzati da caduta improvvisa di oggetti dalle mani o cedimento improvviso degli arti inferiori, con possibile caduta a terra; le cadute sono precedute da "scosse" diffuse, soprattutto a carico di tronco e arti superiori. Questi episodi si verificano sia a riposo che durante l'azione e non si associano ad un disturbo di coscienza, la paziente è in grado di parlare e rispondere a tono. Attualmente la frequenza di questi episodi è variabile da 2-3 a settimana a 3-4 al giorno in fase catameniale. Sono inoltre riferite in sonno e talora al risveglio mioclonie polidistrettuali, spesso asincrone, talora massive, e tendenza "a sussultare" in seguito a stimoli rumorosi improvvisi.

Il figlio (12 anni) ha avuto un primo episodio a 12 anni, davanti ad un videogioco, caratterizzato da occhi sbarrati, irresponsività, bava alla bocca, rigidità diffusa, "scatti" agli arti superiori; recupero completo in 30' con amnesia per l'accaduto. Riferisce, inoltre, fastidio per le luci.

I pazienti sono stati sottoposti a diversi accertamenti clinico-strumentali.

Madre

Registrazione poligrafica prolungata: scariche di punte e polipunta-onda bilaterali, associate a potenziali fasici a tipo di mioclonia. Al di fuori delle scariche si osservano mioclonie erratiche sui muscoli esplorati e, inoltre, sono presenti scariche che non si associano a mioclonie.

RMN encefalo: atrofia del cervelletto e della porzione posteriore degli emisferi cerebrali di tipo cortico-sottocorticale.

Valutazione neuropsicologica: prestazioni ai limiti della norma nelle prove di prassia costruttiva e di fluency verbale; deficit intellettivo di grado lieve-moderato e marcata depressione del tono dell'umore con elevata presenza di ansia.

Numerosi tentativi terapeutici con vari antiepilettici, con scarsi risultati.

Nel figlio

PESS: aumento dell'ampiezza delle risposte corticali ai 4 arti.

Registrazione poligrafica prolungata: scariche di punte e polipunta-onda bilaterali sincrone e simmetriche sui muscoli esplorati. Al di fuori di fuori delle scariche sono presenti mioclonie erratiche su tutti i muscoli esplorati. E' presente una risposta fotoparossistica alla SLI che viene parzialmente inibita dopo aver indossato gli occhiali protettivi.

RMN encefalo: piccole zone ipointense riferibili a gliosi.

Valutazione neuropsicologica: funzionamento intellettivo ai limiti inferiori della norma.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Sono state eseguite le seguenti indagini finalizzate alla ricerca delle più comuni cause di epilessia mioclonica progressiva, risultate negative:

Acido lattico di base e da sforzo, biopsia di muscolo, test genetico per MERFF (mitocondriopatia);

Biopsia di cute (ceroidolipofuscinosi; malattia di Lafora);

Screening per celiachia

Test genetico per DPRLA;

Test genetico SCN1A (sindrome di Dravet e di altre epilessie ereditarie con fenotipo variabile)

Siamo ancora in attesa del risultato dell'analisi genetica del gene cistatina.

Presentiamo il caso per avere suggerimenti riguardo alla possibile eziologia di questa forma di epilessia mioclonica familiare e su come proseguire nell'iter diagnostico.



Famiglia multigenerazionale con diverse forme di Epilessia Idiopatica

C. Durisotti, P.G. Garofalo, E. Marotti

Centro Regionale Epilessia- UO Neurologia – Ospedale - Vicenza

Viene presentata una famiglia con 5 soggetti in 3 generazioni.

G.E. del 1949 - Ha iniziato a presentare delle crisi generalizzate non febbrili all'età di 1 anno, sporadiche e ben controllate dalla terapia con Valproato.

All'esame EEG scoppi di punta-onda generalizzate , anche alla S.L.I.

DP.M. del 1973 – Figlia di G.E. Epilessia a punte rolandiche.

S.E. del 2003. Figlia di DP.M. Convulsioni febbrili, di cui l'ultima lo scorso ottobre sempre in corso di febbre, trattate con Valproato ed EEG regolare.

V.I. Figlia di una nipote di G.E.. Sindrome di Janz, trattata con Valproato e presenza di anomalie parossistiche generalizzate all'EEG.

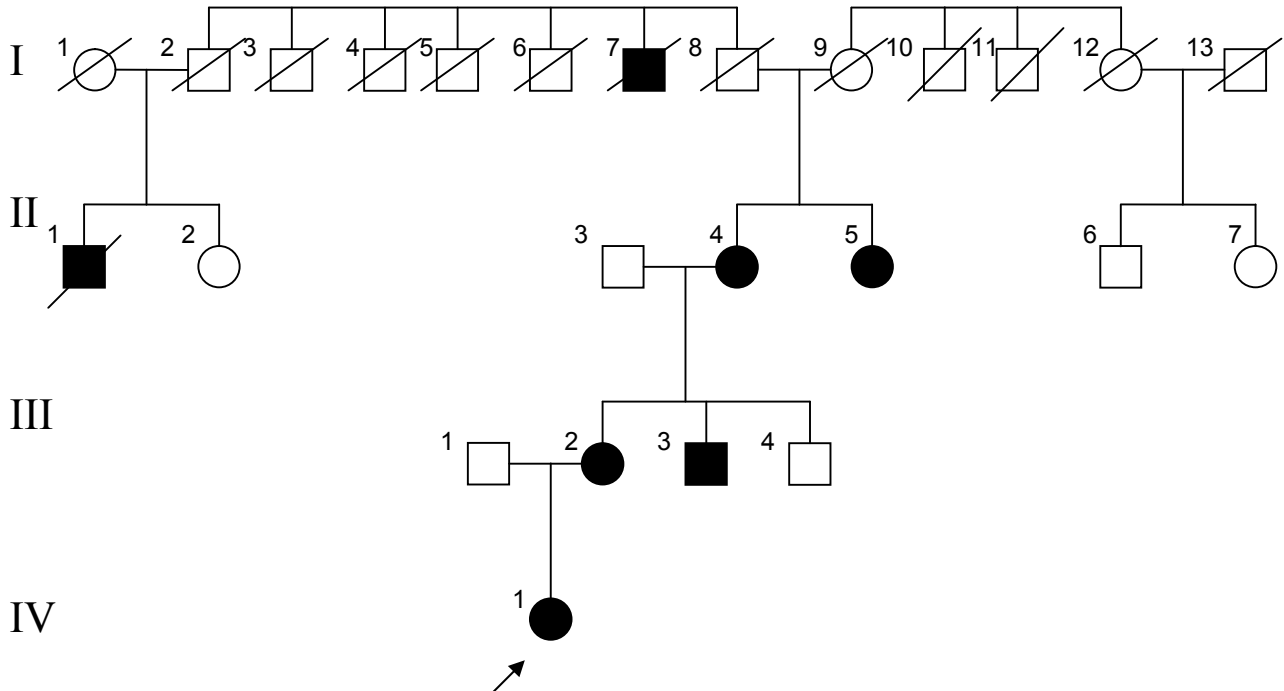
F.N. del 1997. Cugino di V.I. . Ha presentato una unica crisi convulsiva afebrile all'età di 7 anni non trattata farmacologicamente ed EEG regolare.

Epilessia parziale familiare con foci variabili o epilessia temporale laterale familiare?

G. d'Orsi, M. Trivisano, M.G. Pascarella, M.S. Ferrara, E. Carapelle, R. Grasso, L.M. Specchio

Centro Epilessia - U.O. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti Foggia

Segnaliamo una famiglia pugliese per una diagnosi differenziale tra epilessia temporale laterale familiare ed epilessia parziale familiare con foci variabili.



Probanda IV:1, 12 anni. Dall'età di 2 anni circa, epilessia focale farmaco-resistente, con documentazione video-poligrafica di episodi parossistici, registrati a 9 e 12 anni, morfeici e a cadenza pluri-mensile, caratterizzati clinicamente da deviazione degli occhi verso sinistra, estensione dell'arto superiore di destra con estensione e lieve abduzione dell'arto superiore di sinistra con mano flessa e concomitanti "scosse", con un corrispettivo EEG grafico caratterizzato da un maggior coinvolgimento della scarica critica sulle derivazioni emisferiche (centro-parietali) di sinistra. Concomitanti episodi critici in veglia, ad attuale cadenza pluri-mensile, caratterizzati da incostante sensazione uditiva ("...rumori..."), "paura", cardiopalmo, talora associati a movimenti rapidi a carico dell'arto superiore di destra. L'EEG intercritico documenta frequenti e ripetitive anomalie epilettiformi sulle derivazioni centro-parietali di sinistra (elettrodi C3 e P3), con ridotta accentuazione in corso di sonno NREM strutturato. La RMN encefalo è nella norma. In corso ricerca mutazioni gene LGI1.

Paziente III:2, 39 anni. Dall'età di 10 anni, epilessia focale farmaco-resistente con episodi critici caratterizzati da iniziale sensazione maldefinita, sospensione del contatto, possibili automatismi di deglutizione, talora seguiti da secondaria generalizzazione. Affetta da emicrania con aura. L'EEG intercritico ha documentato anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporo-occipitali di sinistra, accentuate da fasi di passaggio veglia tranquilla – sonno e da sonno leggero NREM strutturato. La RMN encefalo è nella norma. In corso ricerca mutazioni gene LGI1.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Paziente III:3, 37 anni. In età infantile, tre – quattro episodi morfeici tonico-clonici apparentemente generalizzati. Da allora, in terapia con PB.

Paziente II:1, deceduto in età avanzata. Riferita epilessia in età infantile.

Paziente II:4, 67 anni. All'età di 7 -8 anni, episodi caratterizzati da allucinazioni uditive complesse (“...musichette...”) seguite da possibile e breve arresto psico-motorio, a cadenza sporadica. Da allora, non vengono riferiti ulteriori episodi. Affetta da emicrania con aura. L'EEG intercritico è nella norma. In corso ricerca mutazioni gene LGI1.

Paziente II:5, 70 anni. Dall'età di 7-8 anni, riferita epilessia (con crisi tonico-cloniche apparentemente generalizzate). Attuale cadenza sporadica (sino ai 15 – 16 anni circa, crisi pluri-mensili).

Paziente I:7, deceduto in età avanzata. Riferita epilessia (con crisi tonico-cloniche apparentemente generalizzate).

Concordanza elettroclinica in due gemelli monozigoti con Sindrome di Dravet

M. Viri, M.Lodi, R. Chifari, A. Romeo

Centro Regionale per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Descriviamo il caso di due gemelli monozigoti (B.A. e B.F.) affetti da sindrome di Dravet con mutazione missens p.Arg101Trp (SCN1A).

La storia familiare e personale sono negative. Entrambi i bambini hanno avuto un esordio delle crisi in iperpiressia, all'età di 5 mesi (con stato epilettico tonico clonico in B.F.; focale con SG in B.A.); successivamente, entrambi hanno presentato crisi di assenza (B.A. a 16 mesi; B.F. a 30 mesi) e crisi miocloniche (B.A. a 24 mesi e B.F. 30 mesi). B.A. ha inoltre presentato sporadiche crisi versive all'età di 20 mesi. La frequenza delle crisi, in particolare tonico-cloniche, è più alta nel gemello B.F.

Entrambi mostrano una importante farmacoresistenza con facilità alla comparsa di effetti collaterali secondari alle terapie antiepilettiche (irritabilità, agitazione, sonnolenza, aumento delle crisi). L'esordio delle crisi, la semeiologia ed il pattern EEG intercritico e critico sono del tutto concordanti tra i due gemelli, così come l'evoluzione della epilessia e dello sviluppo psicomotorio.

B.A. 8.4.2008

mutazione missenso p.Arg101Trp (SCN1A)

A. FAM: fratello gemello monozigote con sindrome di Dravet con stessa mutazione

A. FIS: negativa

SPM: adeguato sino all'età di all'età di 20 mesi, poi ritardo del linguaggio sul versante produttivo.

EPICRISI: le crisi sono esordite all'età di 5 mesi in iperpiressia con crisi tonico clonica, di breve durata.

5-12 mesi: 5 crisi focali con SG in iperpiressia

16 mesi: crisi di assenza mensili

20 mesi: crisi versive in addormentamento

24 mesi: crisi miocloniche

Attualmente presenta crisi T-C plurimensili; focali versive ed assenze con frequenza mensile.

TERAPIA: VPA; VPA +TPM > aumento crisi; VPA+LEV > SE e inefficacia; VPA+STP; VPA+STP+PB

Attuale VPA 350mg/die, STP 875mg/die, PB 30mg/die

ESAMI ESEGUITI

EEG INTERCRITICO

5 mesi: N

16 mesi: PO in addormentamento; NO fotosensibilità



EEG CRITICO

28 mesi: miocloniche

EON: atassia del cammino, mioclonie parcellari; ritardo psicomotorio con prevalente interessamento del linguaggio sul versante della produzione e comportamento iperattivo

B.F. 8.4.2008

mutazione missenso p.Arg101Trp (SCN1A)

A.FAM: fratello gemello monozigote con sindrome di Dravet con stessa mutazione

A.FIS: negativa

SPM: adeguato sino all'età di 20 mesi, poi ritardo del linguaggio sul versante produttivo.

EPICRISI: esordio a 5 mesi con SE focale con SG in iperpiressia; a 6 mesi 2° SE.

Inizio VPA

7-20 mesi: T-C con +/- componente focale di deviazione degli occhi, in iperpiressia con frequenza pluriannuale

Dai 26 mesi: frequenza mensile ed in seguito plurimesile, sia in iperpiressia sia apiressia e scatenate dal caldo (dopo una corsa o immersione in acqua calda).

A 30 mesi: crisi miocloniche e assenze

Attualmente presenta crisi plurisettimanali di tipo tonico clonico e talora pluriquotidie;

TERAPIA: dieta chetogena Fallita VPA 350mg/die, STP 875mg/die PB 75mg/die

ESAMI ESEGUITI:

RMN encefalo normale (5 mesi)

EEG INTERCRITICO:

5 mesi: normale

28 mesi: rare PO in addormentamento; NO fotosensibilità

2 mesi: PO-PPO in addormentamento

EEG CRITICO

27 mesi: miocloniche; 32 mesi focale SG

EON: atassia del cammino, mioclonie parcellari; ritardo psicomotorio con prevalente interessamento del linguaggio sul versante della produzione e comportamento iperattivo

Gemelli monozigoti concordanti con E. Generalizzata Idiopatica ed anomalie focali all'EEG

¹Vincenzo Belcastro; ²Pasquale Striano; ³Teresa Anna Cantisani

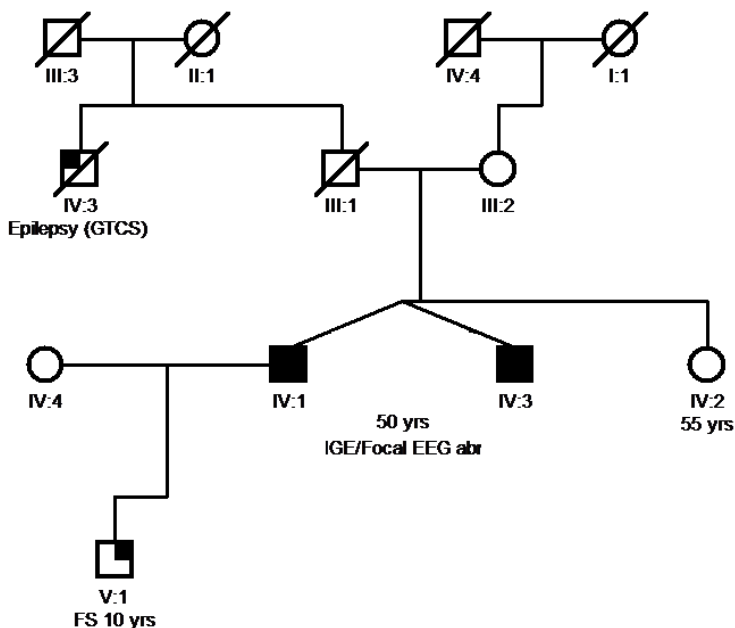
¹U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como
²Dipartimento di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova
³S.C. Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia

Probandi: gemelli monozigoti di 50 aa; all'età di 3 anni hanno presentato entrambi tre episodi di convulsioni febbrili (CF) in iperpiressia. All'età di 7 aa hanno presentato crisi di Grande Male (GM) a frequenza sporadica, con periodi liberi da crisi anche di sei mesi, fino all'età di 19 aa. L'EEG evidenziava la presenza di anomalie epilettiformi generalizzate. Per tale motivo hanno assunto terapia con PB.

All'età di 19 aa, è stato sostituito il PB con metinal-idantoina; dopo l'inizio di tale farmaco, le crisi si erano notevolmente ridotte di frequenza ma si presentavano prevalentemente al risveglio e, qualche volta, erano presenti episodi riferiti come "scosse massive" alle braccia con conseguente caduta degli oggetti dalle mani. Dall'età di 20 aa, riferiti episodi della durata di pochi secondi, a frequenza sporadica, descritti come "vuoti di memoria"; per tale motivo il trattamento con metinal-idantoina è stato sostituito con CBZ e PB fino all'età di 30 aa, epoca in cui è stato sostituito il PB con il VPA per la ricorrenza di sporadici episodi riferiti come "vuoti di memoria" improvvisi di breve durata. La RMN encefalo risultava essere nella norma; l'EEG in veglia evidenziava la presenza di anomalie epilettiformi diffuse. Dall'età di 30 aa ad oggi, riferiti sporadici episodi sempre descritti come "vuoti di memoria" di breve durata. Al follow-up attuale, la RMN encefalo risulta essere nella norma mentre l'EEG in sonno evidenzia la presenza di anomalie epilettiformi ad espressione focale. In atto un probando è in terapia con CBZ e VPA, mentre l'altro è in terapia con OXC, LEV e LTG.

Uno Zio di linea paterna presentava in età giovanile sporadici episodi di crisi di GM.

Il figlio (10 aa) di 1 probando ha presentato due episodi di CF in iperpiressia all'età di 3 aa.





11:30-12:10

Sessione Aggiornamento studi in corso
(abstract non disponibili)

Proposta di studio epigenetico sui gemelli monozigoti con fenotipo epilettico discordante

A. Bianchi, P. Striano, A. Gambardella, F. Zara

Progetto di sequenzamento dell'Esoma nelle forme di E. più rare o con genetica complessa

F. Zara, P. Striano

Aggiornamento studio sulle E. familiari e sporadiche del lobo temporale laterale

C. Nobile, R. Michelucci, F. Bisulli e gruppo collaborativo LICE

Aggiornamento gruppo di studio sulle E. miocloniche progressive

S. Franceschetti, L. Canafoglia, R. Michelucci e gruppo collaborativo LICE

Aggiornamento studio genetico per la morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP)

C.A. Tassinari, P. Striano, A. La Neve, A. Oliva, F. Zara e gruppo collaborativo LICE

12.10 - 12.40

Genome wide search of susceptibility alleles for Idiopathic Generalized E.: an European effort

T. Sander

12.40 - 13.30

Genetica delle Epilessie

Casi Sottocommissioni Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche (M. Elia) e Malformazioni Corticali (R. Guerrini)

Coordinatore : A. Gambardella

Scheda informatica per l'inserimento dei casi con Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche ed E. nel sito web della LICE

M. Elia

Famiglia con Sindrome Acro-Fronto-Facio-Nasale ed Epilessia

V. Belcastro, S. Siliquini, M. Elia, P. Prontera

Sindrome del triplo X ed encefalopatia epilettica

D. Cosentini, R. Devescovi, E. Alberini, V. Vellante, C. Zanus, M. Carrozzi

Delezione Xq 22.1. anomalia di sviluppo corticale ed epilessia : descrizione di un caso clinico

A. Boni, M. Giannotta, S. Giovannini, P. Visconti, A. Pini, F. Resca, F. Marliani, G. Gobbi

Famiglia con Sindrome Acro-Fronto-Facio-Nasale ed Epilessia

¹V. Belcastro, ²S. Siliquini, ³R. Urciuoli; ⁴M. Elia, ⁵P. Prontera

¹U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

²Clinica Neurologica, Università di Perugia

³Istituto Padre Ludovico da Caloria, Assisi

⁴U.O. Neurologia, IRCCS "Oasi Maria SS", Troina

⁵CRR Genetica Medica, Università di Perugia

Riportiamo una famiglia con due sorelle, figlie di genitori sani non consanguinei, affette da una complessa sindrome polimalformativa a probabile eredità autosomica recessiva.

Le caratteristiche cliniche e dismorfologiche principali e ricorrenti nelle probande (12 aa e 10 aa) sono: ritardo di crescita pre e postatale, ritardo neuropsicomotorio di grado severo, atrofia ottica, ipoacusia neurosensoriale, microcefalia, labio-palatoschisi, ipertelorismo, micrognatia, filtro corto, ponte nasale largo, narici verticali, oligodontia, camptodattilia e clinodattilia del V bilaterale, orecchie dismorfiche, dita dei piedi con impianto prossimale delle dita III-IV e V bilateralmente, piedi torti, dita sovrapposte. In una delle sorelle è inoltre presente sindattilia completa III-IV dito bilateralmente. La probanda di 12 aa, con un quadro clinico polimalformativo più grave rispetto alla sorella, ha presentato in totale tre episodi comiziali morfeici tonico-clonici e sporadici episodi di crisi atoniche con caduta del capo; l'EEG in veglia ed in sonno evidenziava la presenza di complessi PO ad espressione multifocale. La RMN encefalo evidenziava la presenza di piccoli focolai di alterato segnale a livello della sostanza bianca periventricolare e posteriore bilaterale compatibile con esiti di anossia ischemia peri-neonatale, mentre nella probanda di 10 aa alla RMN encefalo si evidenziava un assottigliamento del corpo calloso. La probanda di 10 aa ha presentato sporadici episodi di distacco dall'ambiente di breve durata; l'EEG non ha evidenziato grafoelementi irritativi.

Sebbene la sindrome presentata dalle probande non sembra inquadrabile in alcuna entità nosologica nota, il quadro dismorfologico e la probabile eredità autosomica recessiva hanno forti analogie con la sindrome Acro-Fronto-Facio-Nasale (OMIM 201180), la cui eziologia è ancora ignota.

Sindrome del triplo X ed encefalopatia epilettica

Cosentini D., Devescovi R., Alberini E., Vellante V., Zanus C., Carrozzi M.

S.O.C. di Neuropsichiatria Infantile IRCCS “Burlo Garofolo”-Trieste

La trisomia del cromosoma X (47;XXX) è la più comune anomalia cromosomica nelle femmine (1/1000) ed è sintomatica solo nel 10% dei casi, nei quali si esprime con ampia variabilità fenotipica.

L'epilessia è descritta nel 15% circa delle bambine affette e in associazione con ritardo mentale lieve. In particolare è stato descritto un pattern elettroclinico caratterizzato da anomalie parossistiche sulle regioni posteriori e ritmo di fondo normale associato a crisi parziali complesse a semeiologia correlata al lobo temporale e di facile dominio farmacologico.

In nessun caso è stato descritto un quadro di encefalopatia epilettica. Riportiamo il caso di una bambina con trisomia X ed encefalopatia epilettica clinicamente svelata da arresto/regressione dello sviluppo e manifestazioni critiche a minima.

B. giunge alla nostra osservazione all'età di 9 mesi per una riferita perdita di competenze linguistico-relazionali a fronte di abilità motorie adeguate. Dall'età di 8 mesi inoltre i genitori osservano alcune manifestazioni a tipo lievi cedimenti del capo e irritabilità.

Obiettivamente sono presenti una microcefalia relativa, lievi dismorfismi facciali, ipotonia, iperlassità legamentosa ed evidenti atipie relazionali (contatto oculare incostante, povertà di interazioni sociali).

In prima giornata di vita la bambina avrebbe presentato un episodio critico focale e l'EEG effettuato a 10 giorni di vita avrebbe documentato anomalie focali, regredite al controllo successivo. Un EEG in sonno a 7 mesi avrebbe documentato la presenza di abbondanti anomalie parossistiche bilaterali in sede centro-temporale a tipo P e PP/O, senza correlato clinico evidente. Le registrazioni EEG poligrafiche effettuate a 9 mesi hanno evidenziato un quadro di encefalopatia epilettogena nel quale in veglia ad occhi chiusi era riconoscibile a tratti un'attività ritmica a circa 8 hz con iscritti potenziali di P e PL/OL di grande ampiezza, sincroni sulle regioni temporo-occipitali. Tali parossismi erano nettamente incrementati dal sonno e tendevano alla diffusione, inoltre risultavano frammisti a brevi gruppi di PP diffuse, sostituendo la fisiologica organizzazione del sonno. Sia in veglia che in sonno sono state registrate crisi con semiologia a minima (apertura degli occhi, cedimenti posturali del capo, arresto) il cui correlato elettrico era costituito da un ampio potenziale lento diffuso con inscritta attività rapida di piccola ampiezza seguito da attività ritmica a 14 hz ad espressione bilaterale e sincrona.

Un ciclo di terapia con ACTH ha migliorato il tracciato, tuttavia solo dopo il trattamento continuativo con Vigabatrin sono scomparse le crisi ed è migliorato significativamente il quadro elettrico e clinico della bambina.

Tra gli accertamenti effettuati sono risultati negativi in particolare: il dosaggio dell'acido lattico su sangue e liquor, la determinazione degli aminoacidi su sangue, urine e liquor e il rapporto glicorrachia/glicemia la cui normalità permetteva di escludere un deficit di Glut-1. La RMN encefalo ha escluso anomalie corticali. Tra le indagini genetiche il cariotipo ha evidenziato un cromosoma X sovrannumerario (47,XXX), gli SNPs-array non hanno evidenziato microdelezioni/microduplicazioni e l'analisi del gene CDKL5 per la sindrome di Rett è risultata negativa.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

L'epilessia in associazione alla sindrome del triplo X è descritta ed è stato individuato un pattern elettroclinico parzialmente sovrapponibile a quello della nostra paziente, seppure di entità nettamente più lieve. Non possiamo escludere che all'instaurarsi del quadro di encefalopatia epilettogena possa aver contribuito un ritardo nella diagnosi, né che altri geni oltre a quelli indagati possano essere responsabili, tuttavia riteniamo che questo caso sia emblematico del ruolo chiave che anomalie a carico del cromosoma X e in particolare la sovraespressione di alcuni geni X-linked rivestono nel determinare l'insorgenza dell'epilessia.

Delezione Xq 22.1, anomalia di sviluppo corticale ed epilessia: descrizione di un caso clinico

A. Boni¹, M. Giannotta¹, S. Giovannini¹, P. Visconti¹, A. Pini, F. Resca¹, F. Marliani², G. Gobbi¹

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore CA Pizzardi, Bologna

²UO Neuroradiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

In letteratura sono riportati rari casi sporadici e familiari di delezione Xq 22.1 associati a ritardo mentale, disturbi del comportamento, dimorfismi.

Descriviamo il caso clinico di una bambina portatrice di microdelezione Xq 22.1 giunta alla nostra osservazione per crisi parziali farmaco resistenti.

Bimba di 4 anni e 1/2, secondogenita di genitori non consanguinei, con familiarità negativa per patologie di interesse neuropsichiatrico. Gravidanza decorsa regolarmente, con ipovalidità dei movimenti fetali nell'ultimo trimestre. Parto a termine PN Kg 2,870, lunghezza 48 cm, cc 33.5 cm. Alla nascita difficoltà di suzione; a 9 mesi per reflusso gastroesofageo sottoposta ad intervento di funduplicatio secondo Nissen. Da subito si è evidenziato un ritardo nelle acquisizioni psicomotorie con cammino autonomo dai 20 mesi.

Dai 10 mesi di vita ha cominciato a soffrire di crisi focali a tipo di spasmo tonico asimmetrico con coinvolgimento dell'emisoma di destra; le crisi in seguito si sono complicate occorrendo a grappolo e interessando anche l'emisoma di sinistra. L'EEG intercritico ha mostrato anomalie focali nelle derivazioni temporali indipendenti. Sono state registrate crisi a partenza temporale destra. La bimba è attualmente in terapia con tegretol, keppra e dieta chetogena con frequenza delle crisi plurimensile.

L'esame neurologico attuale mostra un ritardo psicomotorio grave con ipotonia diffusa, linguaggio assente, mancanza di intenti comunicativi compensatori, comportamento caratterizzato da irrequietezza motoria, scarso contatto oculare, stereotipie motorie, dimorfismi lievi del fenotipo

La RM encefalo ha mostrato blurring nelle regioni temporali più evidenti a livello del polo temporale di destra, con associato aspetto malformativo delle strutture temporo-mesiali.

L'analisi del cariotipo, fish 15 q, UBE3A, MECP2, CDKL5 sono risultate negative.

L'indagine Array Cgh ha evidenziato la presenza di una microdelezione dell'Xq22.1 che si estende per circa 350 Kb. In tale regione sono attualmente inclusi i geni: TMSB15A, NXF4, ARM CX5, GRASP1, GRASP2, BHLHB9.

Si porta il caso all'attenzione per le possibili correlazioni tra geni coinvolti nella microdelezione, quadro malformativo cerebrale e fenotipo epilettico e comportamentale della paziente.



13:30 – 14:30

Pausa Pranzo

13:30 – 14:30

Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia
*Auletta 3° piano, Istituto Medicina Legale
(Viale Regina Elena, 336)*

13:30 – 14:30

Riunione Studio Osservazionale EpiNIF
*Auletta 3° piano, Istituto Medicina Legale
(Viale Regina Elena, 336)*

AULA MAGNA

14:30 – 15:20

Genetica delle Epilessie

(Coordinatori: *C. Marini – P. Striano*)

14:30

Epilessia con crisi focali ad etiologia non nota in bambina con normale sviluppo cognitivo

N. Specchio, A. Terracciano, L. Fusco, E. Bertini, F. Vigevano (Roma)

14:50

Mutazione del gene TUBB2B associata a epilessia farmacoresistente e schizencefalia a labbra aperte

R. Romaniello, A. Tonelli, F. Arrigoni, N. Zanotta, M.T. Bassi, R. Borgatti (Bosisio Parini, LC)

15:10

Sindrome di Ohtahara da mutazione del gene STXBP1: caso clinico

P. Accorsi, L. Giordano, P. Striano, C. Torniero, M. Traverso, F. Zara (Brescia, Genova)

15:30

Atassia del risveglio e parossismi rolandici: descrizione di un caso

V. Cianci, E. Ferlazzo, A. Gambardella, A. Labate, S. Gasparini, C.G. Leonardi, M.A. Latella, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria, Cosenza)

15:50

Crisi fotoindotte in paziente con sclerosi ippocampale ed encefalopatia epilettica

M. Pezzella, M.M. Mancardi, G. Giudizioso, A. Ferrari, G. Prato, F. Zara, A. Consales, P. Striano, M.G. Baglietto (Genova)

16:10 – 16:30

Pausa Caffé

Epilessia con crisi focali ad etiologia non nota in bambina con normale sviluppo cognitivo

N. Specchio, A. Terracciano, L. Fusco, E. Bertini, F. Vigevano

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Dipartimento di Neuroscienze, Roma

Descrivere il caso clinico di una paziente con una mutazione del gene PCDH19.

Rivalutazione della storia clinica, degli EEG, dello sviluppo neuropsicologico. Sequenziamento diretto del gene PCDH19.

Paziente di 7 anni nata da genitori non consanguinei dopo una gravidanza decorsa senza problemi. Un cugino di primo grado ed uno zio paterno avevano avuto convulsioni febbrili. All'età di 3 anni e 2 mesi, durante un'infezione delle alte vie aeree, la paziente ha presentato un cluster di crisi focali con secondaria generalizzazione, per cui è stata intrapresa una terapia con Valproato. Dopo 3 settimane la paziente ha presentato un successivo cluster di crisi focali asimmetriche con predominanza destra. Il valproato è stato sospeso ed introdotta la carbamazepina, ma dopo due mesi la paziente ha ripresentato un successivo cluster di crisi focali trattato con midazolam i.v. in infusione continua. Dall'età di 4 anni fino all'età di 6 anni e 5 mesi ha ripresentato cluster di crisi focali tutti trattati con midazolam i.v. La paziente ha inoltre presentato sporadiche crisi isolate tra i cluster. Attualmente è trattata con valproato, carbamazepina e vitamina B6. All'esordio delle crisi è stato possibile registrare (Video-EEG) due episodi con esordio bilaterale e diffuso, nel corso del follow-up le crisi registrate mostravano una scarica temporale destra associata clinicamente a vocalizzazioni ("aiuto, aiuto"). La paziente ha effettuato tre successive RM encefalo risultate normali. La analisi molecolare del gene SCN1A è risultata negativa. All'età di 3 anni e 5 mesi ed in seguito all'età di 5 anni e 9 mesi il QI era normale (QI globale 98, verbale 96, performance 94 ed alla seconda valutazione 101, 98, 96). La paziente non ha disturbi del comportamento, frequenta la scuola con ottimi risultati. Il sequenziamento del gene PCDH19 ha identificato una nuova mutazione in eterozigosi de novo frameshift p.Asp320GlyfsX22, che determina una proteina troncata.

Mutazioni del gene PCDH19 sembrano essere responsabili di un ampio gruppo di epilessie ad esordio nei primi anni di vita con crisi focali e generalizzate. In particolare l'esame dovrebbe essere eseguito in tutti quei casi in cui una epilessia intrattabile si presenti senza una chiara etiologia anche in pazienti con crisi focali stereotipate.

Mutazione del gene TUBB2B associata a epilessia farmacoresistente e schizencefalia a labbra aperte

R. Romaniello*, A. Tonelli§, F. Arrigoni°, N. Zanotta#, M.T. Bassi§, R. Borgatti*

* *UO Neuropsichiatria e Neuroriabilitazione 1*

§ *Laboratorio di Biologia Molecolare*

° *Unità di Neuroradiologia*

UO di Neurofisiopatologia

IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (LC)

Epilessie sintomatiche farmacoresistenti sono associate a malformazioni dello sviluppo corticale in una elevata percentuale di casi. Tra questi la schizencefalia (SCH) è una malformazione tra le più epilettogene (Guerrini et al. 2005). La genesi, genetica o acquisita delle SCH è al momento ancora controversa (Curry et al. 2005). Nel presente lavoro viene riportato il caso di una bambina affetta da epilessia farmacoresistente con crisi polimorfe in cui la SCH è associata ad una nuova mutazione a carico del gene *TUBB2B*.

Tutti gli esoni codificanti dei geni *TUBA1A* and *TUBB2B* (Poirer et al 2007; Jaglin et al. 2009) sono stati analizzati mediante sequenziamento diretto in una paziente affetta da epilessia farmacoresistente, grave ritardo dello sviluppo neuropsichico, tetraparesi aposturale, ptosi e oftalmoplegia in occhio destro, che presenta in regione parietale sinistra un quadro di SCH tipo II a labbra aperte.

Nuova mutazione in eterozigosi nel gene *TUBB2B*, di tipo missense localizzata nell'esone 4, c.419G>C, che determina la sostituzione di una Glicina con una Alanina (p.Gly140Ala) all'interno di una regione altamente conservata, causando un malfunzionamento della proteina. La paziente presenta un'epilessia farmacoresistente con crisi polimorfe (esordio con sindrome di West 5 mesi poi crisi focali con secondaria generalizzazione, toniche, miocloniche) e un tracciato EEG caratterizzato da asimmetria dell'attività di fondo, ritmi rapidi di medio voltaggio prevalenti a destra e frequenze theta polimorfe, sulle regioni centro-anteriori bilaterali, prevalenti a destra. L'indagine neuroradiologica eseguita mediante immagini 2D e 3D T1-pesate, T2-pesate e FLAIR ha evidenziato la presenza di una SCH tipo II a labbra aperte associata ad estese aree di polimicrogria, completa agenesia del corpo calloso, e dimorfismi in fossa cranica posteriore (ipoplasia del verme cerebellare) e ipoplasia del terzo nervo ottico.

Dimostrare una possibile eziologia genetica della SCH e il meccanismo fisiopatologico comune tra polimicrogria e SCH giustificando in tal senso l'elevata epilettogenicità osservata. Alla luce del risultato genetico è possibile includere la SCH nei "tubulin-related disorder" (Tischfield et al. 2010) ed ampliare lo spettro delle malformazioni dello sviluppo corticale associate a mutazioni del gene *TUBB2B*.

Sindrome di Ohtahara da mutazione del gene STXBP1: caso clinico

P. Accorsi, L. Giordano, P. Striano, C. Torniero*, M. Traverso*, F. Zara **

Unità di NPI, Spedali Civili, Brescia

**Dipartimento di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini'*

Viene presentato il caso clinico di un paziente maschio che presenta una encefalopatia epilettica precoce, con crisi iniziate nel periodo neonatale e un quadro di *suppression-burst* (sindrome di Ohtahara) caratterizzate da crisi parziali e spasmi epilettici.

Paziente di origine africana, con parto e gravidanza nella norma, ha iniziato a presentare crisi parziali in terza giornata, anche se i genitori segnalano dubbie crisi fin dal primo giorno di vita.

Il quadro eeg è caratterizzato da *suppression-burst* fin dalle prime registrazioni e nei mesi successivi il paziente presenta un quadro eeg ipsaritmico associato a *suppression burst* in sonno con crisi parziali e spasmi tonici.

Viene presentato il pannello degli esami genetici eseguiti e il trattamento farmacologico effettuato nel periodo neonatale e l'evoluzione nel primo anno di vita.

Attualmente il paziente che ha 12 mesi, rispetto ai quadri classici di ohtahara presenta una frequenza critica ridotta con un quadro EEG che nel tempo si è modificato.

Paziente con sindrome di Ohtahara da mutazione del gene STXBP1

Viene confermata la possibilità che il quadro tipico della sindrome di Ohtahara può essere causato da mutazione del gene STXBP1 come segnalato nelle recenti descrizioni della letteratura.



Atassia del risveglio e parossismi rolandici: descrizione di un caso

V. Cianci (1,2), E. Ferlazzo (1,2), A. Gambardella (3), A. Labate (1), S. Gasparini (1), C.G. Leonardi (1), M.A. Latella (2), U. Aguglia (1,2)

(1) Università degli Studi Magna Græcia di Catanzaro, (2) Centro Regionale Epilessie di Reggio Calabria, (3) CNR di Cosenza

L'associazione fra atassie episodiche (AE) ed epilessia o anomalie epilettiformi non é comune. L'insorgenza di atassia episodica al risveglio non é stata finora riportata in letteratura. Descriviamo un bambino di 5 anni con atassia al risveglio e parossismi rolandici.

Anamnesi familiare negativa per atassia, convulsioni febbrili, crisi epilettiche e cefalea. Gravidanza, parto e sviluppo psicomotorio nella norma. Non convulsioni febbrili, cefalea o crisi epilettiche. All'età di tre anni comparsa di episodi di “tremore” di piccola ampiezza, irregolare e localizzato all' arto superiore di destra, scatenati dal risveglio. Tali episodi, inizialmente di breve durata (pochi minuti) e a frequenza settimanale, divenivano gradualmente più frequenti e più protratti, fino a diventare pluriquotidiani (dopo sonno notturno e pomeridiano) e di lunga durata (2 ore). Per circa un anno il “tremore” interessava esclusivamente l'arto superiore destro, in seguito coinvolgeva anche l'arto superiore controlaterale ed il tronco. La RM encefalo era nella norma. La video-poligrafia eseguita dopo privazione di sonno mostrava anomalie epilettiformi asincrone su entrambe le regioni centro-temporali, prevalenti a destra, con marcata attivazione durante le prime fasi di sonno nREM. Al risveglio, il bambino presentava atassia cerebellare segmentaria agli arti superiori ed al tronco della durata di 90 minuti. Veniva quindi introdotta terapia con topiramato sino a 100 mg/die con marcata riduzione dell' intensità e della durata degli episodi che, tuttavia, persistevano alla medesima frequenza. Un tentativo di riduzione della terapia dopo 5 mesi determinava un peggioramento del quadro clinico. Sono in corso: ricerca di mutazioni del gene SCL2A1 (Glut1), linkage per i loci noti delle AE tipo 1, 2, 5 e 6.

La presentazione di questo paziente ci sembra meritevole di discussione per le inusuali associazioni fra risveglio ed atassia episodica e fra quest'ultima e parossismi rolandici.

Crisi fotoindotte in paziente con sclerosi ippocampale ed encefalopatia epilettica

M. Pezzella, M.M. Mancardi, G.Giudizioso, A. Ferrari, G. Prato, F. Zara, A. Consales, P. Striano, M.G. Baglietto

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini e Centro Medicina del sonno, Ospedale S. Martino, Genova

Crisi indotte dalla stimolazione luminosa sono particolarmente frequenti nelle epilessie generalizzate idiopatiche e sintomatiche. Crisi parziali indotte dalla SLI sono molto rare e sono soprattutto a partenza occipitale (Isnard, 1998). In letteratura vi sono casi isolati di crisi temporali SLI-indotte (Benbadis, 1996).

Presentiamo una bambina di nove anni, terzogenita, parametri auxologici alla nascita nella norma. Esordio sintomatologia epilettica all'età di 6 mesi, con crisi in febbre, di tipo GTCS. Contestualmente, rilievo di ipotono, microcefalia, stereotipie motorie e ritardo psicomotorio. In seguito, le crisi si presentano anche in apiressia, semeiologicamente polimorfe, caratterizzate da irrigidimento tonico-distonico degli arti e del tronco, o rapido battere delle mani con vocalizzi (humming-clapping), il più delle volte indotte dalla stimolazione luminosa, riprodotte in laboratorio. Una RM encefalo eseguita all'età di 7 anni rileva sclerosi ippocampale dx. Sono state effettuate numerose indagini genetiche tra cui SCN1A, MECP2, CDKL5, CGH-array. Le crisi sono risultate resistenti a numerosi farmaci antiepilettici ed alla VNS.

La peculiarità del caso consiste soprattutto nella semeiologia delle crisi, alquanto inusuale, e nell'associazione di fotosensibilità con quadro neuroradiologico di sclerosi ippocampale. Inoltre, gli studi genetici hanno posto problematiche di inquadramento diagnostico (cambio in eterozigosi in CDKL5, eseguito all'Ospedale Meyer, Firenze) e terapeutico.

AULA MAGNA

- 16:30 - 19:30** **Controversie in Epilettologia: Bambini**
Problematiche clinico-terapeutiche
(Coordinatori: *T. Granata – M. Mastrangelo*)
- 16:30 **Crisi subentranti responsive alla Vitamina B6 in lattante: quali ipotesi diagnostiche?**
E.M. Losito, D. Battaglia, M.C. Stefanini, S. Veltri, D. Ricci, F. Perrino, D. Martinelli, D. Lettori, F. Gazzetta (Roma)*
- 16:50 **Encefalopatia metabolica da deficit di vitamina B12: movimenti involontari durante la terapia correttiva**
P. Costa, C. Zanus, E. Alberini, D. Cosentini, V. Vellante, M. Carrozzi (Trieste)
- 17:10 **Crisi neonatali polimorfe e recidivanti: inquadramento diagnostico e follow-up**
J. Sarajlija, G. Cantalupo, F. Foti, F. Pisani (Parma)
- 17:30 **Forma atipica di epilessia mioclonica ad insorgenza precoce**
F. Brustia, F. Teutonico, A. Berardinelli, G. P. Comi, E. Piazza, G. Spada, U. Balottin, P. Veggiotti (Pavia, Garbagnate Milanese, Milano)
- 17:50 **Un caso di epilessia farmaco resistente con ritardo mentale ad eziologia rara**
E. Antelmi, M. Mastrangelo, F. Bisulli, L. Spaccini, M. Broli, C. Stipa, I. Naldi, B. Mostacci, E. Parrini, R. Guerrini, P. Tinuper (Bologna, Milano, Firenze)
- 18:10 **Crisi o pseudocrisi ? : un problema sempre attuale**
E. Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi (Ancona)
- 18:30 **Sindrome di Panayiotopoulos: un caso ad esordio molto precoce**
M.E. Piras, G. Nieddu, B. Salis, D.M. Simula, M. Tondi, S. Cesellato (Sassari)
- 18:50 **Bambina con grave encefalopatia epilettogena ed episodi parossistici di opsoclonomioclonia**
G. Di Rosa, M. Spanò, P. Lenzo, E. Parisi, G. Tricomi, G. Bruccini, G. Tortorella (Messina)
- 19:10 **Encefalopatia epilettica di origine incerta con stato di male refrattario**
B. Podestà, E. Briatore, S. Calzolari, G. Capizzi, F. Ragona°, T. Granata° (Cuneo, Torino, Milano)*

Crisi subentranti responsive alla Vitamina B6 in lattante: quali ipotesi diagnostiche?

E.M. Losito, D. Battaglia, M.C. Stefanini, S. Veltri, D. Ricci, F. Perrino, D. Martinelli, D. Lettori, F. Guzzetta*

*Istituto di Neuropsichiatria Infantile, UCSC-Roma, *OPBG-Roma.*

In presenza di crisi epilettiche sensibili alla piridossina, è importante ai fini diagnostici e terapeutici, distinguere tra crisi piridossino-responsive, in cui gli episodi cessano in risposta alla terapia vitaminica ma non ricorrono dopo la sua discontinuazione, e crisi piridossino-dipendenti. Di quest'ultima si distinguono due forme: una classica, con esordio delle crisi nel I° mese di vita, e una forma tardiva, atipica, con esordio dal II° mese di vita, fino ai 3 anni e possibile iniziale responsività ai convenzionali AED.

Descriviamo il caso clinico di un b.no di 7 mesi con una particolare sensibilità critica alla piridossina. Il paziente è giunto alla nostra osservazione con una storia di crisi esordite a 8 gg di vita, controllate inizialmente dal Fenobarbital. All'età di 70 giorni, in apparente pieno benessere, ha presentato episodi critici subentranti di tipo parziale, con esordio multifocale, e generalizzato, resistenti a politerapia (fenobarbital, levetiracetam, midazolam, dintoina) che hanno richiesto ricovero in terapia intensiva, associati a mioclonie isolate o in burst, e discinesie (anomali movimenti oculari e "grimacing"). L'inserimento, dopo 5 giorni dall'esordio, di terapia con piridossina, 200 mg/die per os, ha determinato immediato controllo delle crisi. L'EEG, senza anomale parossistiche prima dell'esordio, in fase acuta mostrava una discreta organizzazione dell'attività di base con anomalie epilettiformi multifocali e diffuse. L'EEG critico presentava ritmi rapidi seguiti da P e PO reclutanti ad esordio focale o diffuso. La RM encefalo a 2,5 mesi è risultata nella norma, eccetto che per ridotto spessore del corpo calloso e aumento volumetrico della cisterna magna. Le indagini diagnostiche eseguite (sierologie per infezioni del SNC, amminoacidi plasmatici e urinari, acidi organici urinari, rapporto glicemia/glicorrachia, isoforme della transferrina) sono risultate nella norma. Attualmente in corso le indagini genetiche per array-cgh e studio del gene ALDH7A1 Antiquitina.

Dopo un tentativo iniziale di riduzione del farmaco a 50 mg/die dopo 5 giorni dall'inizio del trattamento associato a ricomparsa delle crisi, si è riportata la posologia a 15 mg/kg/die, dose mantenuta sino ad oggi. Dopo un silenzio critico di 15 giorni il b.no ha ripresentato crisi parziali, isolate o in grappoli, ma di intensità e durata nettamente inferiori. Dal punto di vista clinico il b.no presenta un ritardo nelle acquisizioni psicomotorie e un importante accrescimento ponderale.

Si discute sulle peculiari caratteristiche della sensibilità/dipendenza alla piridossina, le implicazioni terapeutiche e la diagnostica differenziale, all'interno delle forme vitamino-dipendenti e altre encefalopatie precoci (crisi parziali migranti maligne dell'infanzia, sindrome di Dravet, sindrome De Vivo, etc)

Encefalopatia metabolica da deficit di vitamina B12: movimenti involontari durante la terapia correttiva

P. Costa, C. Zanus, E. Alberini, D. Cosentini, V. Vellante, M. Carrozzi

SCO di Neuropsichiatria Infantile e Neurologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Proponiamo il caso di una bambina di 11 mesi, con diagnosi di deficit nutrizionale di vit. B12.

La bambina giunge d'urgenza alla nostra osservazione nel sospetto di stato di male epilettico, in corso di terapia correttiva.

Viene portata alla discussione la diagnosi differenziale tra manifestazioni parossistiche epilettiche e non epilettiche in corso di encefalopatia metabolica.

D. (11 mesi) allattata esclusivamente al seno da madre affetta da tiroidite di Hashimoto e gastrite atrofica, presenta da qualche settimana anoressia, calo ponderale, ipotonia, regressione psicomotoria, apatia, continui piccoli tremori al capo e al tronco. Viene riscontrata anemia macrocitica con livelli indosabili di B12. D. inizia terapia con B12, il quadro clinico migliora. A 4 giorni di distanza, con livelli normali di B12, ricompare il tremore; insorgono acutamente clonie all'arto superiore di sinistra, movimenti della lingua, dell'angolo sinistro della bocca; si osserva iporeattività e un disturbo fluttuante del contatto. Nel sospetto di stato di male, viene somministrato midazolam e.v senza effetto. La bambina è trasferita d'urgenza presso la nostra struttura.

La video EEG della veglia evidenzia attività di banda delta prevalente sulle aree posteriori bilaterali, scarsamente reattiva. A sinistra si osserva attività di punta ritmica a 6 -8 Hz, sincrona con i movimenti dell'arto superiore di sinistra (artefatto muscolare?) che scompare nel sonno quando il movimento è meno evidente; in sonnolenza/sonno si osservano brevi sequenze di attività rapida di piccola ampiezza centroanteriori bilaterali, con struttura del sonno alterata. La RMN encefalo evidenzia atrofia diffusa e ritardo di mielinizzazione. Sospesa la B12, scompare il disturbo del movimento, riprendono la reattività e lo sviluppo psicomotorio.

Sono ben note le caratteristiche cliniche, metaboliche e genetiche dei deficit di B6. Più rare sono le documentazioni di disturbi del movimento e di crisi epilettiche da deficit di B12 da causa nutrizionale o da difetto congenito di assorbimento e di trasporto di cobalamina. Il quadro clinico è caratterizzato da regressione psicomotoria, ipotonia, apatia, movimenti involontari e crisi epilettiche, con insorgenza anche durante la correzione. I meccanismi metabolici alla base sono ipotizzati, la diagnosi differenziale tra manifestazioni parossistiche epilettiche e non epilettiche non è sempre chiarita. I movimenti involontari insorgono sia prima che durante la correzione del deficit mentre le crisi epilettiche si associano allo stato carenziale o compaiono a distanza, evidenziando un danno neurologico stabile. Nel nostro caso, la relazione temporale tra somministrazione di B12 e insorgenza del disturbo fa ipotizzare un ruolo causale della terapia correttiva. Rimane aperta la discussione sull'interpretazione del quadro clinico/EEG e sugli aspetti metabolici alla base.

Crisi neonatali polimorfe e recidivanti: inquadramento diagnostico e follow-up

J. Sarajlija, G. Cantalupo, F. Foti, F. Pisani

Azienda Ospedaliero Universitaria Parma

Le convulsioni neonatali costituiscono a tuttora una sfida diagnostica e terapeutica che necessita di un management altamente specializzato e multidisciplinare (1). In particolare i sistemi di classificazione tuttora di riferimento (2,3) sono relativamente datati e nonostante le varie proposte di ricategorizzazione degli eventi critici neonatali non si è tuttora giunti ad uno schema soddisfacente (4). Allo stesso modo i protocolli diagnostici e/o terapeutici non sono uniformi (5,6)

Presentiamo il decorso clinico strumentale di due gemelle monozigoti nate alla 36° settimana di età gestazionale da gravidanza normodecorsa. I parametri vitali e antropometrici risultavano nella norma eccetto per una circonferenza cranica al limite del 3° percentile. In seconda giornata di vita presentano entrambe convulsioni neonatali caratterizzate da crisi focali cloniche che coinvolgevano vari distretti corporei, di breve durata ma ripetute e quindi trattate con barbiturico. L'EEG mostrava in ambedue i casi, un'attività di fondo non ben organizzata per età e con asimmetria interemisferica dovuta all'attività critica in un emisfero. Sono state eseguite indagini di neuroimaging (ETF, TAC e RMN) che non hanno rivelato anomalie patognomiche e/o specifiche di un preciso disordine neurologico. Esami metabolici di routine non hanno rivelato alterazioni, così come sono state escluse turbe dell'emostasi. Il carico di vitamina B6 sotto monitoraggio EEG non ha migliorato il quadro elettroclinico. Il rapporto glicorracchia/glicemia non è risultato patologico. L'evoluzione ha infatti evidenziato altri tipi di crisi elettrocliniche e mioclonie con dubbio correlato elettrico cerebrale. La terapia si è avvalsa anche di PHT, in bolo, e successivamente LEV per os, con fluttuazioni degli episodi critici. In seguito è stata eseguita biopsia muscolare sulla quale è stato praticato il dosaggio degli enzimi della catena respiratoria che ha rivelato un deficit del Complesso I.

Verrà discussa la caratterizzazione elettroclinica delle crisi registrate con Video EEG poligrafico e le eventuali implicazioni riguardanti il work-up diagnostico-terapeutico (7).

Forma atipica di epilessia mioclonica ad insorgenza precoce

F. Brustia^o, F. Teutonico^{}, A. Berardinelli^o, G. P. Comi[§], E. Piazza^o, G. Spada^o, U. Balottin^o, P. Veggiotti^o*

^o Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione “Istituto Neurologico Casimiro Mondino”, Università di Pavia

^{} A.O. Salvini, Garbagnate Milanese*

[§] Centro Dino Ferrari, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Milano., Fondazione IRCCS cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Presentazione di un caso clinico di una bambina affetta da epilessia mioclonica farmaco-resistente ad esordio precoce e quadro clinico da coinvolgimento del secondo motoneurone.

La paziente che presentiamo è nata a termine da gravidanza normodecorsa. Gentilizio negativo per malattie neuromuscolari, epilessia o altre malattie neuropsichiatriche. Deambulazione acquisita a 17 mesi, segnalata instabilità ed impaccio. Fino a 2 anni e 6 mesi è descritta come adeguata all'età, in seguito ha cominciato a presentare fini tremori agli arti e peggioramento dell'instabilità della marcia; in seguito insorgenza di crisi generalizzate miocloniche.

L'esame neurologico ha evidenziato: mioclono, atassia, nistagmo, ipercinesia e deficit di forza muscolare prossimalmente. La storia clinica è caratterizzata da aumento della debolezza muscolare e progressivo peggioramento delle crisi con importante farmaco-resistenza. Ha presentato in seguito crisi caratterizzate da: perdita di coscienza, scosse miocloniche degli arti superiori e, talvolta, caduta del capo; inoltre, la paziente ha presentato crisi atoniche con caduta a terra. Drammatico peggioramento delle crisi durante episodi febbrili, successiva comparsa di mioclono erratico, movimenti oculari anomali e aggravarsi del disturbo della marcia. È stato valutato inoltre un progressivo ritardo dello sviluppo psicomotorio.

I dati clinici ed elettrofisiologici sono risultati compatibili con una forma di epilessia mioclonica associata a malattia cronica dei motoneuroni spinali. RMN encefalo e spettroscopia negativa. Esami di laboratorio negativi. La biopsia muscolare ha confermato segni suggestivi di malattia del secondo motoneurone. Analisi genetiche: SMN 1 normale; Dna Mitocondriale: non delezioni ma severa deplezione del DNA mitocondriale (20% mtDNA). F.O. pallore del disco ottico, macula normale. PEV conduzione ritardata. Biopsia cutanea non suggestiva di NCL. ERG, BAEP, ENG, RMN scan addome e pelvi: negativi.

La paziente presenta un'epilessia mioclonica farmaco-resistente, con crisi e dati neurofisiologici polimorfi che saranno illustrati più dettagliatamente durante la presentazione. Si discuteranno pertanto le eventuali opzioni terapeutiche.

Un caso di epilessia farmaco resistente con ritardo mentale ad eziologia rara

E. Antelmi, M. Mastrangelo, F. Bisulli, L. Spaccini*, M. Broli, C. Stipa, I. Naldi, B. Mostacci, E. Parrini§, R. Guerrini§, P. Tinuper*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

**U.O. Neurologia Pediatrica e Servizio di Genetica Medica, Ospedale Buzzi, AO ICP, Milano*

§ Dipartimento di Neurologia Pediatrica e Neurogenetica, Ospedale Pediatrico Meyer, Università di Firenze, Firenze

Riportiamo un caso di epilessia farmaco-resistente con ritardo mentale di difficile inquadramento diagnostico.

La paziente è una bimba di 6 anni e 11 mesi, nata da parto indotto alla 40° settimana di gestazione per presenza di oligoidramnios. L'anamnesi familiare è irrilevante eccetto che per presenza di familiarità in linea paterna (zio e cugina di I grado) per convulsioni febbrili e diagnosi di melanoma nella madre di 36 anni.

A 5 mesi episodio critico caratterizzato da estensione ed abduzione degli AASS con contrazione tonica di tutto il corpo e cianosi. Seguono per i due giorni successivi episodi critici subentranti, ogni due ore circa, con caratteristiche semeiologiche differenti. Da allora episodi critici a semeiologia polimorfa con crisi ricorrenti in grappoli della durata di 24-36 ore durante i quali può presentare sino a più di 50 episodi critici. I grappoli possono essere favoriti da episodi febbrili e spesso richiedono la somministrazione endorettale di benzodiazepine per essere interrotti. La paziente ha avuto periodi liberi di durata massima pari a due o tre mesi, soprattutto in coincidenza dell'introduzione di nuovi farmaci. Diversi approcci terapeutici non hanno sortito alcun effetto terapeutico. Al momento della nostra osservazione è in terapia con LTG e LEV e CZP.

Da alcuni mesi le crisi possono essere precedute da uno stato di paura e angoscia, durante il quale emette vocalizzazioni che esprimono terrore, continua a guardarsi le spalle come se avvertisse un pericolo imminente ed è estremamente agitata.

Mostreremo l'esito dei seguenti accertamenti: esame obiettivo, monitoraggio video-EEG prolungato; test neuropsicologici, RMN encefalo e indagini genetiche.

L'esame obiettivo risulta nella norma, mentre l'esame neuropsicologico rileva un ritardo mentale moderato con un disturbo del comportamento. La RMN dell'encefalo è normale. L'EEG, effettuato al pomeriggio del giorno successivo ad uno stato di male interrotto con BDZ, evidenzia attività di fondo irregolare, più lenta a dx con anomalie a tipo punta più frequenti sulle regioni medie dell'emisfero di dx. Il giorno dopo, il tracciato mostra invece un'attività lenta prevalente a sn e bouffees di onde lente puntute diffuse ma prevalenti sulle regioni F-T di sn. Sono state registrate crisi subentranti a semeiologia eterogenea, intervallate da uno "stato" di terrore e con un tracciato EEG che si modifica continuamente con anomalie parossistiche diffuse ma prevalenti a sn.

Il caso verrà discusso alla luce dei risultati delle indagini genetiche.

Crisi o pseudocrisi ? : un problema sempre attuale

E. Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi

Centro Regionale contro l'Epilessia Infantile/SOD Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti Ancona

Le crisi psicogene non epilettiche (PNES), identificate come eventi parossistici motori e/o alterazione della coscienza cui non si associa un'attività cerebrale elettrica anomala, ancora oggi rappresentano una sfida diagnostica per il clinico epilettologo.

Nel tentativo di distinguere tra PNES e crisi epilettiche (ES), clinicamente ci si affida alla presenza/ assenza di alcuni segni clinici che non sempre riescono a dare una chiara ed univoca interpretazione.

Riportiamo il caso di un ragazzo di 16 anni con una storia di epilessia insorta all'età di 6 anni dopo trapianto di midollo osseo e terapia con ciclosporina per linfocitopenia.

Nel corso degli anni il ragazzo, seguito in diversi centri, ha continuato a presentare crisi a semiologia polimorfa, nonostante i numerosi tentativi terapeutici.

Ritorna alla nostra osservazione dopo molti anni per presenza di episodi pluriquotidiani caratterizzate da modificazioni posturali, alterazione neurovegetative, attività automatiche e disturbo del contatto con l'ambiente.

Agli EEG intercritici eseguiti presso la nostra struttura e in altra sede si evidenziano sporadiche anomalie in area centro frontale a prevalenza destra.

Vengono registrati 3 episodi identificati dai genitori come crisi epilettiche.

Alla RMN encefalo vengono evidenziate alterazioni cerebellari al verme e al centro semiovale

Il ragazzo inoltre presenta disturbo di personalità borderline

Viene discussa la difficoltà di identificare gli episodi registrati come crisi epilettiche e la possibile associazione di crisi e pseudocrisi in soggetto con disturbo di personalità.

L'atteggiamento farmacologico: attualmente triterapia.

Sindrome di Panayiotopoulos: un caso ad esordio molto precoce

M.E. Piras, G. Nieddu*, B. Salis*, D.M. Simula*, M. Tondi*, S. Casellato**

**Istituto di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari*

La Sindrome di Panayiotopoulos (PS) è una sindrome epilettica idiopatica, età dipendente, caratterizzata da crisi, spesso prolungate, tali da configurare uno stato di male, con sintomi e segni prevalentemente autonomici. L'esordio avviene tra 1 e 15 anni, con un picco tra i 4 e i 5 anni. Le caratteristiche elettrocliniche indicano una combinazione di suscettibilità genetica, età dipendente, alla iperecitatilità corticale multifocale e una instabilità del sistema autonomico. Per tale motivo è stato proposto per la PS il concetto di "epilessia di sistema". In letteratura non sono stati descritti casi con esordio sotto l'anno di vita, così come la documentazione critica degli stati di male ad esordio extra-occipitale, in particolare frontale, si riduce a pochi casi.

Presentiamo il caso di un bambino giunto alla nostra osservazione per la comparsa di ripetuti episodi critici caratterizzati da versione tonica laterale dei globi oculari, conati, vomiti ripetuti, clonie ad un emilato, seguite da totale acinesia e non responsività protratta, talvolta, per alcune ore, configurando stati di male a prevalente sintomatologia autonoma. Ha presentato il primo episodio all'età di 7 mesi.

Abbiamo documentato con video EEG uno degli episodi presentati dal bambino, che ha dimostrato su una vasta area fronto-frontale inferiore destra, la presenza di attività continua di PO e PPO 2-2,5 c/s, con diffusione alle regioni omologhe contro laterali. La familiarità per epilessia, le caratteristiche elettrocliniche, l'immediata risposta al trattamento farmacologico, la normalità degli esami strumentali e il regolare sviluppo psicomotorio, ci hanno consentito di postulare la diagnosi di PS nonostante l'estrema precocità d'esordio.

Bambina con grave encefalopatia epilettogena ed episodi parossistici di opsoclonomiocloni

G. Di Rosa, M. Spanò, P. Lenzo, E. Parisi, G. Tricomi, G. Bruccini, G. Tortorella

*Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche- UOC di Neuropsichiatria Infantile
Policlinico Universitario "G. Martino" Messina*

Riportiamo il caso di una bambina di 4 anni con encefalopatia epilettogena ad esordio infantile e grave ipotonia generalizzata e con episodi parossistici subentranti tipo opsoclonomiocloni.

Nata a termine da gravidanza complicata da IUGR ed esitata alla 36° settimana in parto operativo. P.N. 2500 gr. Circonferenza cranica 25-50° P.le. Indice di Apgar 8/9. Suzione ipovalida sin dai primi giorni di vita. Riscontro di ipotonia diffusa dal primo mese di vita. La piccola presentava episodi critici pluriquotidiani caratterizzati da staring, clonie all'arto inferiore di sinistra, ipertono generalizzato. Giungeva alla nostra osservazione all'età di 3 mesi. La bambina mostrava assenza del controllo del capo, assenza di aggancio visivo e scarsa reattività agli stimoli sonori e visivi, severa ipotonia generalizzata. A tale epoca presentava episodi critici pluriquotidiani a semeiologia invariata, l'EEG in sonno mostrava ritmi theta-delta medio-altovoltati, diffusi, frammentati a ritmi rapidi e grafoelementi puntuti, quest'ultimi a prevalente localizzazione occipitale bilaterale. Tali sequenze erano seguite da brevi tratti di ulteriore rallentamento diffuso del ritmo di fondo, ad andamento pseudo-periodico. L'iter diagnostico effettuato si è avvalso di varie indagini: metaboliche (emogasanalisi, Acidemia, Aciduria, organicoaciduria, profilo acilcarnitine, acido lattico, acido piruvico, funzionalità tiroidea, mucopolissaccaridi, autoimmunitarie e trombofiliche (nella norma); virologiche (negative); cariotipo 46,XX; analisi molecolare per Prader-Willi/ Angelmann (15q 11-13), atrofia muscolare spinale di tipo 1 (non mutazioni degli esoni 7 e 8 del gene SMN1), analisi molecolare del gene PPT1 per ceroidolipofusinosi tipo 1, sindrome di Rett (gene MECP2 e gene CDKL5), ricerca mutazioni del gene ARX associato a encefalopatia epilettogena infantile, ricerca mutazioni DNA mitocondriale (A3243G e T8356C): negativa. Biopsia muscolare: valutazione istologica e istochimica normali. La RMN eseguita a 3 mesi risultava nella norma, a 2 anni mostrava lieve ampliamento degli spazi sub aracnoidei in sede frontale bilaterale e ritardo di mielinizzazione. Tra gli esami neurofisiologici i PEV mostravano assenza di risposta oltre il rumore di fondo, gli ABR e l'EMG risultavano normali. La piccola intraprendeva terapia antiepilettica con valproato con parziale beneficio perché persistevano gli episodi critici a frequenza variabile, associati a componente autonoma caratterizzata da improvvisa iperemia del volto, sguardo fisso, emissione di suoni gutturali con respiro stertoroso, ipertono generalizzato, vomito. Numerose modifiche terapeutiche sono state effettuate con VGB, LEV, ciclo di ACTH, Pb, CBZ, con scarso beneficio. Nel corso del follow-up, all'età di 2 anni, la piccola ha presentato plurimi episodi critici subentranti al risveglio e/o all'addormentamento caratterizzati da movimenti oculogiri sui piani orizzontale e verticale, alternati a ripetute deviazioni toniche dello sguardo in alto (ds e sn) associati a mioclonie agli arti e correlati a pattern eegrafico caratterizzato da attività delta monomorfa, diffusa. La somministrazione di benzodiazepine ev e corticosteroidi IM non modificava il quadro clinico. Tali episodi limitavano il riposo della piccola ostacolandone l'addormentamento.

Presentiamo il caso alla luce della semeiologia "inabituale" delle manifestazioni critiche e la scarsa significatività dei correlati eegrafici. Si propone alla discussione anche per le controversie di tipo diagnostico-etimologico.

Encefalopatia epilettica di origine incerta con stato di male refrattario

B. Podestà, E. Briatore, S. Calzolari, G. Capizzi, F. Ragona°, T. Granata°*

*SC Neuropsichiatria Infantile ASO "S. Croce e Carle" Cuneo, *SCDU Neurofisiopatologia Università di Torino, ° UO Neuropsichiatria Infantile Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

Una ragazza di 15 anni, con anamnesi negativa per patologie di rilievo, a seguito di una banale infezione con febbre presenta uno stato confusivo seguito da stato di male epilettico intrattabile, per cui viene ricoverata in Terapia Intensiva per 2 mesi. La terapia dello stato di male (Lidocaina ev, Lorazepam) e la terapia antiepilettica (Levetiracetam e Valproato di sodio) vengono mantenute invariate per altri 3 mesi in quanto ogni tentativo di scalare i farmaci determina la recrudescenza delle crisi. Gli approfondimenti diagnostici fin qui effettuati non sono chiaramente dirimenti; in particolare non sono evidenziati agenti infettivi e titoli anticorpali compatibili con un quadro di encefalite (salvo lieve positività su sangue degli anticorpi IgM anti Mycoplasma), non è riscontrato danno di barriera, gli anticorpi antineuroni (Ab anti amfifisina, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu) ricercati nel sospetto di encefalite limbica sono risultati negativi (sono in corso gli Ab anti VGKC, anti NMDA, anti GAD, anti GLUR3); è stata esclusa l'encefalopatia di Hashimoto; lo screening per i dismetabolismi è risultato negativo; cariotipo 46 XX femminile normale, ricerca di Ring 20 negativa. La RM encefalo evidenziava in fase acuta un'iperintensità del claustrum. Agli esami successivi è invece soprattutto evidente un'atrofia cerebrale diffusa. L'ultima RMN encefalo (a distanza di 14 mesi dall'esordio) mostra atrofia e sfumata alterazione di segnale degli ippocampi, amigdale e in sede sottoinsulare). RMN midollo nella norma. Gli EEG mostrano un quadro di disorganizzazione dell'attività di fondo e una persistente asimmetria emisferica destra dove si osserva un eccesso di componenti lente.

La ragazza effettua EMG e VCN a 6 mesi dall'esordio che evidenziano una grave denervazione dei tronchi nervosi degli AAI distalmente al ginocchio (SPE, SPI e surali); normali gli altri settori indagati. LA ripetizione dell'esame a distanza di 8 mesi dal precedente, conferma una grave compromissione assonale sensitivo-motoria agli arti inferiori. E' presente compromissione cognitiva (WISC-III QIT52, QIV 65, QIP 51) con deficit della memoria verbale e visiva.

Nel corso dei mesi si procede alla graduale ottimizzazione della terapia, con sospensione della terapia dello stato di male e modificazione della terapia antiepilettica. A 6 mesi dall'esordio è stato effettuato un ciclo di Ig ev con parziale beneficio.

Terapia attuale: Tegretol CR 600 mg X 2di; Frisium 10 mg X 2; Vimpat 150 mg X2. Negli ultimi mesi sembrava inoltre essere presente un andamento ciclico catameniale dell'aumento di frequenza degli episodi critici per cui è stata instaurata terapia ormonale volta a inibire il ciclo mestruale (dapprima con estro progestinico poi con analogo del GnHRH). Attualmente le crisi hanno frequenza plurisettimanale.

Le ipotesi diagnostiche compatibili con il complesso quadro clinico presentato, possono essere, a nostro avviso, l'encefalite limbica oppure la sindrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) caratterizzata da un esordio immediatamente successivo a febbre, ad evoluzione catastrofica e a prognosi infausta, sia dal punto di vista dell'epilessia che del recupero delle competenze in generale.

Venerdì 28 gennaio

AULA MAGNA

08.30 – 11.30

Controversie in Epilettologia: Adulti Problematiche clinico-terapeutiche

(Coordinatori: *C. Di Bonaventura – G. Rubboli*)

08:30

Stati di male focale in possibile encefalomiopia mitocondriale

R. Rizzi, R. Zucco, A. Bernardi, N. Marcello (Reggio Emilia)

08:50

Epilessia mioclonica progressiva ad esordio tardivo: una sfida diagnostica

*E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, G. Rubboli, R. Pantieri, J. Serratosa,
R. Guerrero-Lopez, R. Michelucci (Bologna, Madrid)*

09:10

Un caso di epilessia riflessa somatosensitiva (Rub Epilepsy)

I. Pappalardo, C. Sueri, L. Giuliano, V. Lingenti, A. Garifoli, V. Sofia (Catania)

09:30

Un caso di colpa cosciente ? Epilessia e patente di guida

C.A. Galimberti, S. Dispensa (Pavia)

09:50

SREDA in amnesia globale transitoria: caso clinico

F. Dainese, F. Paladin (Venezia)

10:10

Stato di male parziale con “sbadiglio” critico in corso di encefalopatia di Hashimoto

*S. Casciato^{1,2}, G. Ferrazzano¹, L. Lapenta¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹,
F. Bonini¹, G. Egeo¹, A.E.¹ Vaudano, M. Fanella¹, M. Prencipe¹, M. Manfredi^{1, 2},
A.T. Giallonardo¹ (Roma, Pozzilli IS)*

10:30

Un caso di epilessia parziale continua correlato a ipocalcemia acuta grave

M. Belluzzo, F. Monti, G. Pizzolato (Trieste)

10:50

Epilessia temporale criptogenica farmaco-resistente in paziente con Tiroidite di Hashimoto

G. Drago Ferrante, S. Corinna Gugliotta, A. Magaudda (Messina)

11:10 – 11:40

Pausa Caffé

Stati di male focale in possibile encefalomiopatia mitocondriale

R. Rizzi, R. Zucco, A. Bernardi, N. Marcello

Neurologia - Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Un ragazzo di 24 anni affetto da cardiomiopatia ipertrofica come il fratello minore, in terapia antipsicotica per schizofrenia dall'età; di 18 anni, giunge alla nostra attenzione per stato di male focale (clonie continue alla bocca e all'emisoma sn) insorto in concomitanza a rialzo febbrile. Gli EEG confermano lo stato di male focale emisferico dx, la RM encefalo mostra un quadro compatibile con alterazione infiammatoria opercolo-insulare dx, l'esame liquorale evidenzia un'elevazione delle proteine liquorali con danno di barriera e mirror pattern all'IEF. Negative le ricerche batteriologiche e virologiche su liquor. Nel sospetto di encefalite di Rasmussen vengono ricercati gli AB anti GluR3 che risultano debolmente positivi su liquor. Il paziente viene trattato con LEV, VPA e OXCA e poi in terapia intensiva con midazolam ev nonché con terapia steroidea; lentamente dopo circa 20 gg esce dallo stato con gravi esiti neurologici. I controlli radiologici mostrano un'evoluzione del quadro con estensione delle alterazioni a livello del cingolo di dx, del passaggio fronto-parietale e del polo occipitale; segnalate inoltre alterazioni a livello dei nuclei pallidi bilateralmente e marcata atrofia cerebellare (quadro neuroradiologico maggiormente evocativo di encefalopatia metabolica/mitocondriale MELAS like piuttosto che di encefalite di Rasmussen). A circa 2 mesi dal primo stato di male, in corrispondenza di nuovo rialzo febbrile, ripresenta un quadro analogo al precedente che richiede nuovamente il trasferimento in terapia intensiva. La terapia attuale si avvale di TPM, LEV, OXCA, CLB. Descriviamo il caso per discutere la possibilità che un'encefalopatia metabolica/mitocondriale si manifesti acutamente con un quadro di epilessia parziale continua triggerato da rialzo febbrile.



Epilessia mioclonica progressiva ad esordio tardivo: una sfida diagnostica

E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, G. Rubboli, R. Pantieri, J. Serratosa, R. Guerrero-Lopez*, R. Michelucci*

UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Bellaria, Bologna

**Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

Le epilessie miocloniche progressive riconoscono una ampia varietà di eziologie. Le forme ad esordio in età adulta sono particolarmente rare e rappresentano una sfida in termini eziologici.

Riportiamo una famiglia in cui due membri (fratello e sorella, tuttora viventi) hanno presentato l'esordio, all'età di 23 e 21 anni, rispettivamente, di una sindrome mioclonica. Il fratello, che ora ha 38 anni, presenta giornate difficili caratterizzate da numerose mioclonie (responsabili di difficoltà a tenere in mano oggetti o cadute a terra) limitate alla fase del risveglio, ma appare altrimenti perfettamente autonomo. Infatti lavora, guida l'auto, e all'esame neurologico presenta solo lievi mioclonie facciali e modeste note atassiche. Coesiste un disturbo di personalità con alterazioni del controllo emotivo. Non ha mai presentato chiare crisi tonico-cloniche.

La sorella, che ora ha 43 anni, presenta mioclonie plurisegmentarie, peggiorate dall'azione, atassia della marcia e discreto deficit cognitivo. Si associano crisi tonico-cloniche mensili o pluriannuali.

Gli EEG appaiono molto simili nei due soggetti e sono caratterizzati da rallentamento dell'attività di fondo e anomalie epilettiformi (a tipo punta rapida) multifocali, con prevalenza nelle regioni posteriori.

L'eziologia nei due casi viene svelata grazie allo studio bioptico e alle indagini genetiche.

Un caso di epilessia riflessa somatosensitiva (Rub Epilepsy)

I. Pappalardo, C. Sueri, L. Giuliano, V. Lingenti, A. Garifoli, V. Sofia

Dipartimento di Neuroscienze Università di Catania

Le crisi riflesse appartengono a forme di epilessia poco frequenti e caratterizzate dall'insorgenza di crisi scatenate prevalentemente da stimoli trigger. Le forme più frequenti sono quelle fotosensibili mentre quelle evocate da stimoli somatosensoriali, propriocettivi o da attività cognitiva, risultano difficilmente diagnosticabili per la facile sovrapposizione con sintomatologia di natura psichica.

Riportiamo il caso di una donna con anamnesi familiare negativa per epilessia, sviluppo psicofisico nella norma, che all'età di 48 anni ha cominciato a presentare episodi caratterizzati da parestesie (formicolio, sensazione di aghi trafittivi). Le parestesie iniziano con localizzazione varia, a volte alla faccia, altre volte alle mani e diffondono sempre alle regioni limitrofe dell'emisoma di sinistra con una "marcia sensitiva", senza mai associarsi a compromissione della coscienza. Gli episodi sono stati plurigiornalieri (fino a 15 volte/die), sia in veglia che durante sonno o al risveglio mattutino con una durata da qualche secondo a pochi minuti. Gli eventi si verificavano prevalentemente a seguito di stimoli somatosensitivi esclusivamente sull'emisoma di sinistra in coincidenza di comuni comportamenti quotidiani quali il grattamento, l'applicazione di crema sul corpo, l'atto di struccarsi l'occhio sinistro, la puntura di zanzara, lo spazzolamento dei capelli, l'esposizione ad aria fredda o calda etc. Dopo ogni episodio, le zone interessate rimanevano intorpidite per alcuni secondi, quindi restavano refrattarie per un periodo della durata di alcune ore. In passato, essendo negativi sia l'obiettività neurologica, l'EEG in veglia, i potenziali evocati e la RMN encefalo, tali episodi sono stati considerati fenomeni di natura psicogena. A seguito di diagnosi di possibili eventi epilettici, è stata effettuata terapia con tiagabina, oxcarbazepina, zonisamide, levetiracetam, senza alcun beneficio clinico. Tale mancata risposta ha indotto l'orientamento verso una misdiagnosi di pseudocrisi suggerendo l'opportunità di una rivalutazione diagnostica in corso di ricovero durante il quale sono stati effettuate registrazioni EEG sia di breve che di lunga durata attivate dall'applicazione in laboratorio di alcuni degli stimoli sensitivi considerati sensibili. Le registrazioni durante veglia hanno evidenziato la presenza di sporadiche anomalie lente angolari prevalenti sulle regioni centro-parieto-temporali di destra. La video-eeG durante sonno, sia da siesta che notturno, ha messo in evidenza sequenze di theta angolare con progressivo modico incremento dell'ampiezza per la durata di 50-60 sec sulle regioni centro-parieto-temporali di destra che non si sono correlate a modificazioni cliniche o risvegli dal sonno. Simili sequenze epilettiformi sono state registrate sia spontaneamente al risveglio che dopo stimolo dolorifico apportato con ago smusso nel territorio facio-brachiale di sn, con inizio e fine dell'evento chiaramente percepite e verbalizzate dalla paziente. La riconferma dell'ipotesi epilettica ha indotto l'inizio di terapia con clonazepam lamotrigina fino alla dose di 200 mg/die con drastica riduzione critica. Il caso clinico, riconducibile alla denominazione di "Rub epilepsy" di altri Autori, viene presentato per caratterizzare una forma di epilessia rara e comunque facilmente misdiagnosticata come pseudocritica specialmente quando la tipologia degli stimoli trigger appartiene a comuni comportamenti.

Il caso conferma l'utilità delle registrazioni di lunga durata in video-eeG con scelta appropriata delle attivazioni e induce anche a rivalutare le cause riflesse delle epilessie che spesso sono poco considerate perché difficilmente obiettabili e risultano, quindi, probabilmente sottostimate.



Un caso di colpa cosciente ? Epilessia e patente di guida.

C.A. Galimberti, S. Dispenza

Fondazione “Istituto Neurologico Nazionale C.Mondino”, Pavia

Descriviamo il caso (riportato in cronaca) di un soggetto affetto da epilessia focale da causa sconosciuta ad esordio in età adulta, sottoposto a procedimento penale a seguito di un sinistro stradale con gravi conseguenze per le persone, causato verosimilmente da una crisi epilettica. La patente di guida era stata rinnovata da alcuni mesi dopo una sospensione pluriennale, motivata da un precedente sinistro causato da crisi epilettica; dopo il recente rinnovo, un ulteriore sinistro stradale, risoltosi con danni alle cose, non era stato riferito a manifestazioni di natura epilettica; vi è il plausibile sospetto di crisi ricorrenti con alterazione del contatto non avvertite dall'interessato (evenienza che appare non infrequente in letteratura e nella pratica clinica)

Preso atto che la prevista revisione della normativa sulla concessione e rinnovo della patente di guida a persone con diagnosi di crisi epilettiche accentra rispetto al passato maggiori discrezionalità e responsabilità sulla figura dello specialista in neurologia, riteniamo utile discutere, nell'esemplificazione del caso sopra riportato, le sedi e modalità cliniche e strumentali appropriate per una diagnosi di “libertà da crisi”.

SREDA in amnesia globale transitoria: caso clinico.

F. Dainese, F. Paladin

Servizio di Epilettologia, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia

Paziente di 63 aa, non familiarità per malattie neurologiche, nato da parto eutocico, sviluppo riferito regolare, a 10 aa interrotta la scuola media/professionale per riferita balbuzie (non disponibile documentazione), poi ripresa studio professionale e successiva laurea in storia medioevale, sposato, un figlio, abitudini di vita regolari, destrimane. Ipertensione arteriosa borderline, da poche settimane in trattamento farmacologico. Accesso al PS domenica 07/03/10 alle 20 circa per episodio amnesico di durata non nota (la moglie l'ha visto al mattino, il figlio era uscito alle 16), trovato verso le sette e mezza prima al figlio e poi dalla moglie, appariva disorientato, tendenza allo sguardo fisso, non eventi motori, non automatismi; segnalata reiterazione nelle domande poste. Risoluzione spontanea poco dopo l'arrivo in PS. Esami ematochimici e PA nella norma. TC cerebrale nella norma. La mattina successiva esegue EEG dopo osservazione in PS con riscontro di attività theta ritmica frammista a sharp-waves ad esordio brusco sulle regioni temporo-parietali bilaterali con rapida diffusione, fluttuazione per frequenza tra i 4 ed i 7 Hz, risoluzione spontanea in circa due minuti: Il paziente esegue quindi controlli seriati EEG a frequenza circa mensile con riscontro in ogni registrazione (20') di almeno una episodio di tale attività ritmica di durata variabile da circa 30" ad oltre 3 minuti; eseguiva quindi videoregistrazione diurna prolungata di circa 5 ore con frequenza almeno oraria di tale attività; in ogni episodio il paziente appariva vigile, orientato s/t, la denominazione e ripetizione apparivano corrette, talvolta poteva risultare incerto nella rievocazione di oggetti/numeri denominati in precedenza, non sintomi soggettivi se non in due casi algie di tipo gravativo in sede parietale destra, campo visivo per confronto nella norma, tono nella norma, non segni motori, non rossore cutaneo, non piloerezione. Durante il follow-up il paziente non ha presentato recidive di episodi amnesici. Il caso clinico viene proposto alla discussione delle interazioni tra epilessia, amnesia globale transitoria ed attività EEG atipica (SREDA).

Stato di male parziale con “sbadiglio” critico in corso di encefalopatia di Hashimoto

S. Casciato^{1,2}, G. Ferrazzano¹, L. Lapenta¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, F. Bonini¹, G. Egeo¹, A.E.¹ Vaudano, M. Fanella¹, M. Prencipe¹, M. Manfredi^{1,2}, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche e ²Istituto Neuromed di Pozzilli (IS), Università di Roma “La Sapienza”

Presentiamo il caso di una paziente di 19 anni affetta da morbo di Basedow Graves dall'età di 7 anni (trattata in passato con tapazole). Nell'ottobre 2010 la paziente riferisce l'insorgenza di una sintomatologia caratterizzata da insonnia, accelerazione ideica con progressiva disorganizzazione del pensiero, chiusura relazionale, diversi tentativi di autoindursi vomito e vissuti di inadeguatezza, insorti apparentemente in seguito ad uno stress emotivo. Per il persistere e l'aggravarsi di tale sintomatologia, con l'insorgenza di uno stato di agitazione psicomotoria, disinibizione comportamentale, frammentazione dell'eloquio e tematiche deliranti a sfondo erotomanico, veniva condotta presso il DEA e, nella stessa giornata, ricoverata presso SPDC del nostro Policlinico nel sospetto di un esordio psicotico meritevole di inquadramento diagnostico. La sintomatologia presentata dalla paziente, inizialmente interpretata come di origine psichica, si è arricchita con la comparsa di numerosi episodi, della durata di qualche secondo, caratterizzati da sbadiglio seguito da attività automatica oro-alimentare di masticazione. Tali episodi, prevalenti al risveglio, sono stati registrati in Video-EEG e interpretati come crisi parziali subentranti ad esordio temporale sinistro. È stata instaurata terapia antiepilettica con VPA (bolo ev 800 mg, seguito da terapia orale 600 mg/die), con progressivo miglioramento del quadro EEG, scomparsa degli episodi clinici e stabilizzazione dei disturbi comportamentali. Per quanto riguarda gli aspetti eziologici, l'iniziale ipotesi diagnostica di possibile patologia infettiva a carico del SNC è stata esclusa alla luce della negatività degli esami strumentali (RMN encefalo) e dell'esame citochimico, virologico e batterioscopico liquorale. Il riscontro anamnestico di tireopatia ha suggerito la possibilità di una encefalopatia correlata al già noto disturbo tiroideo. Tale ipotesi è stata avvalorata sia dall'alto valore di anticorpi anti-tiroide riscontrati nel siero e nel liquor; sia dal quoziente di albumina (rapporto tra albumina liquorale e sierica) inferiore a 7-8 che indicherebbe un'integrità della barriera ematoencefalica, supportando l'ipotesi di una sintesi intratecale di anticorpi antitiroide. Nell'ipotesi di una encefalopatia responsiva agli steroidi associata a tireopatia autoimmune, è stata effettuata una terapia con boli di cortisone ev per 5 giorni e successivo mantenimento con prednisone 25 mg/die, con notevole miglioramento della sintomatologia. Inoltre è stata ridotta, fino a completa sospensione, la terapia con neurolettici.

Il caso presentato appare interessante per la sintomatologia d'esordio caratterizzata da disturbi comportamentali e del pensiero compatibili con una disturbo psichiatrico primario ma soprattutto per la semiologia critica con “sbadiglio” (fenomeno assai raro in corso di crisi) ed il pattern EEG associato.

Un caso di epilessia parziale continua correlato a ipocalcemia acuta grave

M. Belluzzo, F. Monti, G. Pizzolato

Clinica Neurologica, ospedale di Cattinara, Trieste

L'epilessia parziale continua (EPC) è una sindrome clinicamente caratterizzata da brevi movimenti involontari continui confinati ad una parte del corpo, talora aggravati dal movimento volontario o dagli stimoli sensoriali, che durano ore, giorni o anche anni. Nell'adulto la causa più frequentemente incontrata è la patologia cerebrovascolare acuta. L'ipocalcemia acuta grave è una alterazione elettrolitica potenzialmente epilettogena, poiché in grado di incrementare l'eccitabilità neuronale. In questa breve comunicazione descriviamo il primo probabile caso di EPC associata all'ipocalcemia. Otto mesi dopo un ictus cardioembolico parietale sinistro, una 74enne presenta una crisi epilettica generalizzata tonico-clonica per la prima volta nella sua vita, all'esordio di una enterocolite da *Clostridium difficile*. Quattro giorni più tardi, mentre il quadro addominale sta migliorando, compaiono improvvisamente dei brevi movimenti continui, semi-ritmici a emivolto e braccio destri. Nonostante siano messe in atto diverse terapie antiepilettiche appropriate, i movimenti involontari persistono. Agli esami ematochimici di routine viene riscontrata una calcemia di 4,8 mg/dL (range di normalità 8,5-11,5 mg/dL), non nota in precedenza. Con l'introduzione di supplementazione endovena di calcio gluconato, i movimenti iniziano a ridursi, scomparendo completamente quando la calcemia raggiunge il valore di 7,6 mg/dL. Due TC capo separate fra loro non hanno rilevato nuove lesioni cerebrali. Gli studi neurofisiologici non hanno mostrato correlati corticali per l'attività motoria. Considerati insieme, la refrattarietà al trattamento e il miglioramento clinico dopo ottenuto con la correzione della disionia sembrano indicare un ruolo causale altamente probabile per l'ipocalcemia nel sostenere l'attività di un focus epilettogeno precedentemente silente.

Epilessia temporale criptogenica farmacoresistente in paziente con Tiroidite di Hashimoto

G. Drago Ferrante, S. Corinna Gugliotta, A. Magaudo

*Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche ed Anestesiologiche
Università degli Studi di Messina*

Valutare la possibile correlazione eziologica fra Tiroidite di Hashimoto (TH) ed Epilessia temporale criptogenica (ETC).

Maschio di 58 anni, affetto da ETC. A 47aa esordio di crisi caratterizzate da confusione mentale, comportamento automatico e pianto finale, di 10-15 m' di durata, a frequenza plurimensile, resistenti a plurimi tentativi terapeutici con AED. EEG: anomalie parossistiche in sede bi-temporale. Ripetute RM normali. Esame neurologico e QI normali. A 41aa diagnosi di HT, mai trattata poiché il p. ha sempre avuto una funzionalità tiroidea normale. Gli Ab-TPO sono sempre stati elevati (valori compresi fra 439 e 6050 U/ml, [vn <100]). A 58aa aggiunge all'OXC (900 mg) prednisone alla dose di 25mg/die, poi ridotto a 12,5mg/die e poi ancora a 12,5 mg a di alterni, a causa di insorgenza di sbalzi di umore. Tale terapia determinava la scomparsa delle crisi concomitante alla riduzione del titolo degli Ab-TPO da 1733 a 280 U/ml. Dopo 4 mesi il paziente sospendeva spontaneamente per una settimana la terapia steroidea e ripresentava una crisi analoga alle precedenti. La reintroduzione del prednisone determinava la scomparsa delle crisi (follow-up 5 mesi).

Nel paziente da noi riportato la correlazione eziologica tra TH ed ETC è stata ipotizzata sulla base della buona risposta alla terapia steroidea concomitante alla riduzione del titolo degli Ab-TPO, questo è considerato criterio diagnostico dell'Encefalopatia di Hashimoto. La correlazione tra numerose patologie autoimmuni e l'epilessia è oggetto di attuale interesse. Studi prospettici su ampie casistiche sono necessari.



AULA MAGNA

11:40 – 14:00

Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine - I

(Coordinatori: *A. Labate – F. Minicucci*)

11:40

Crisi riflesse da stimolazione tattile dell'addome associate a crisi spontanee morfeiche

G. Didato, F. Deleo, G. Battaglia, R. Spreafico, F. Villani (Milano)

12:00

Epilessia focale dell'infanzia all'esordio: quale inquadramento nosografico?

A. Montagnini, F. Beccaria, S. Cagdas, B. Frassine, G. Capovilla (Mantova)

12:20

Studio EEG/fMRI durante stato di male di punta e polipunta-onda in un paziente affetto da Epilessia Mioclonica Giovanile

A.E. Vaudano, C. Di Bonaventura, M. Carni, L. Lapenta, J. Fattouch, G. Egeo, V. Nucciarelli, L. Lemieux, A.T. Giallonardo (Roma, London UK)

12:40

Disturbi delle funzioni linguistiche e punte centro-temporali: uno studio di co-registrazione EEG-fMRI

L. Mirandola, G. Cantalupo, P. Avanzini, M. Pugnaghi, V. Farinelli, B. Piccolo, S. Boria, R. Geraci, G. Monti, F. Benuzzi, G. Cossu, S. Meletti (Modena, Parma)

13:00

Manifestazioni parossistiche di risata: critiche o post-critiche?

M. Trivisano, G. d'Orsi, T. Di Claudio, E. Carapelle, R. Grasso, F. Pacillo, D. Ciampantelli, S. Modoni, L.M. Specchio (Foggia)

13:20

Epilessia focale ed emidistonia

L. Licchetta, F. Bisulli, I. Naldi, F. Pittau, M. Broli, L. Di Vito, B. Mostacci, C. Stipa, P. Tinuper (Bologna)

13:40

Crisi notturne in un quadro di leucoencefalopatia di verosimile natura dismetabolica

A. La Licata, F. Pescini, C. Solinas, F. Pizzo, G. Lombardi, B. Chiocchetti, E. Rosati, M. Paganini, G.C. Muscas[†] (Firenze)

14:00 – 15:00

Pausa Pranzo

Crisi riflesse da stimolazione tattile dell'addome associate a crisi spontanee morfeiche

G. Didato, F. Deleo, G. Battaglia, R. Spreafico, F. Villani

U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"

Descriviamo un paziente affetto da crisi spontanee morfeiche e da crisi in veglia riflesse da stimolazione dell'addome.

Il paziente è di sesso maschile, 22 anni di età, destrimane, ha un'anamnesi fisiologica nella norma, anamnesi familiare positiva per epilessia.

All'età di 20 anni inizia a presentare episodi di pochi secondi di durata, caratterizzati da contrazione pulsante a livello della muscolatura addominale a sinistra con irradiazione verso la gamba sinistra, negli episodi più intensi si poteva verificare anche flessione del busto sulla gamba. Tali episodi erano all'inizio solo diurni, ogni 3-4 giorni, potevano essere facilitati dalla manovra di Valsalva e dalla stimolazione tattile a livello addominale.

Gli esami neurofisiologici (EEG, EMG, PESS, PEM) e neuroradiologici (RM encefalo) eseguiti risultavano nella norma. Una terapia con clonazepam risultava inefficace.

A 21 anni si verificavano alcuni episodi convulsivi in sonno, secondariamente generalizzati, con clonie diffuse ma prevalenti a livello dell'arto inferiore sinistro. Inizia ad assumere levetiracetam 1000 mg/die e non si verificano più crisi generalizzate, ma persistono gli episodi minori suddetti, che si sono modificati da diurni a esclusivamente notturni, a frequenza ingravescente, fino a diventare, al momento dell'osservazione, in media 3 episodi a notte, in genere 1 ora dopo l'addormentamento.

Un monitoraggio video-EEG con poligrafia muscolare polidistrettuale ha consentito di documentare numerosi episodi morfeici spontanei, caratterizzati da una contrazione tonica e successivamente clonica del deltoide di sinistra, seguita da una contrazione tonico-clonica della muscolatura addominale e degli arti inferiori, in genere prevalente all'arto inferiore destro. Vi era un correlato elettrico critico in corrispondenza delle derivazioni del vertice anteriore e parasagittali bilaterali, più evidente a destra.

Abbiamo inoltre documentato due crisi in veglia, indotte da stimolazione tattile della parete addominale sinistra, con medesime caratteristiche elettro-cliniche.

La RM encefalo è risultata nella norma.

Dopo somministrazione di carbamazepina alla dose di 600 mg/die il paziente non ha più avuto episodi critici.

Questo caso è un esempio non comune di crisi riflesse da stimolazione tattile, in particolar modo per la sede somatica interessata. Infatti, data la limitata e circoscritta rappresentazione a livello corticale dei distretti corporei assiali, è infrequente che una crisi possa essere indotta per stimolazione somatosensitiva di tali regioni.

Un'altra particolarità di tale caso consiste nel fatto che la registrazione video-EEG, grazie anche all'utilizzo della poligrafia, ha evidenziato un pattern critico di attivazione muscolare in parte differente da quello percepito soggettivamente dal paziente e insolito per quanto concerne la lateralizzazione, essendo in genere maggiormente interessati, durante le crisi, l'arto superiore sinistro e l'arto inferiore controlaterale.



Epilessia focale dell'infanzia all'esordio: quale inquadramento nosografico?

A.Montagnini, F.Beccaria, S.Cagdas, B.Frassine, G.Capovilla

Centro Regionale per l'Epilessia, Mantova

Presentiamo il caso di una ragazzina cinese dell'età di 7 anni e due mesi. L'anamnesi familiare risulta negativa per patologie di interesse neuropsichiatrico e l'anamnesi pre, peri e post-natale sono mute. Lo sviluppo psicomotorio si è svolto regolarmente così come l'accrescimento staturale-ponderale.

All'età di 6 anni e due mesi comparsa di episodi isolati, via via più frequenti sino a divenire pluriquotidiani descritti come caratterizzati da arresto psicomotorio, fissità dello sguardo e sorriso, di breve durata. Talora consapevolezza che fosse successo qualcosa.

Prima consultazione presso il Nostro Centro ad un mese dall'esordio.

Si presentano i tracciati ed i video relativi agli eventi critici registrati, i tracciati intercritici, le immagini neuradiologiche e si porta alla discussione la possibilità di un preciso inquadramento all'interno delle sindromi epilettiche note, sia alla luce delle modalità d'esordio che della successiva evoluzione e risposta alla terapia farmacologica.

Studio EEG/fMRI durante stato di male di punta e polipunta-onda in un paziente affetto da Epilessia Mioclonica Giovanile

A.E. Vaudano,^{1,2} C. Di Bonaventura¹, M. Carni³, L. Lapenta¹, J. Fattouch¹, G. Egeo¹, V. Nucciarelli¹, L. Lemieux², A.T. Giallonardo¹

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma “La Sapienza”, Roma, Italia

² Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, and MRI Unit, National Society for Epilepsy, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire, UK

³ Dipartimento di Fisica; Università di Roma “La Sapienza” ³ Enrico Fermi Center, Roma, Italia

Recentemente la tecnica di coregistrazione simultanea EEG/fMRI e' stata applicata allo studio delle scariche generalizzate di Punta-Onda (PO) e Polipunta-Onda (PPO) nel contesto di diverse forme di Epilessia Generalizzata Idiopatica (EGI). Nei pazienti affetti da Epilessia Mioclonica Giovanile (JME), studi fMRI suggeriscono un primario coinvolgimento del network talamo-corticale con una chiara attivazione talamica ed una concomitante deattivazione corticale delle aree del “Default Brain Network” (DMN). In questo lavoro, presentiamo i risultati ottenuti applicando la metodica EEG/fMRI durante stato di male di PO e PPO in un paziente affetto da JME, già seguito in ambiente neurologico per una ADHD (Disturbo da deficit di attenzione ed iperattività).

I dati fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner convenzionale a 1.5 T (Philips Gyroscan). Due serie di 200 dinamiche temporali, ciascuna di 20 fette assiali (5 mm di spessore, matrice 64x64; FOV 240 mm; TR 3000 ms; TE 50 ms; tempo totale di acquisizione 10'), sono state acquisite in modalità continua. Durante l'acquisizione dei dati di fMRI, l'EEG è stato registrato utilizzando una cuffia MR compatibile (Micromed, Italia). Gli artefatti indotti dallo switch dei gradienti sul segnale EEG, sono stati rimossi off-line usando un algoritmo appositamente sviluppato (Micromed, Italia). I dati fMRI sono stati quindi analizzati utilizzando SPM8.

Durante l'acquisizione EEG/fMRI sono state registrate numerose scariche di anomalie a tipo PO e PO (55 nella prima acquisizione, 45 nella seconda), di durata variabile compresa tra 2 e 10 secondi, clinicamente accompagnate da scosse mio cloniche agli arti superiori, compatibili con l'acquisizione dei dati funzionali. L'EEG critico di superficie mostrava una prevalenza ed una maggior rapidità delle anomalie irritative sulle regioni fronto-centrali di destra. L'analisi dei dati funzionali ha identificato un'attivazione significativa della corteccia perisilviana bilaterale (nettamente maggiore a destra), del talamo bilaterale e degli emisferi cerebellari. Clusters di deattivazione sono stati osservati in corrispondenza delle aree del DMN.

Il caso presentato risulta di particolare interesse per gli aspetti clinici (JME per lungo tempo erroneamente diagnosticata come ADHD) e metodologici (pochi studi funzionali in corso di stato di male epilettico, ottima congruità con i dati elettro-clinici). I risultati ottenuti dimostrano come lo studio EEG/fMRI può essere considerato uno strumento utile per studiare i meccanismi fisiopatogenetici delle scariche critiche di PPO e può contribuire a una migliore definizione delle sindromi epilettiche.

Disturbi delle funzioni linguistiche e punte centro-temporali: uno studio di co-registrazione EEG-fMRI

L. Mirandola, G. Cantalupo[§], P. Avanzini**, M. Pugnaghi*, V. Farinelli*, B. Piccolo[§], S. Boria[§], R. Geraci[§], G. Monti*, F. Benuzzi*, G. Cossu[§], S. Meletti**

** Dipartimento Integrato di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, NOCSAE, Modena
§ U.O. Neuropsichiatria Infantile Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma*

*** Dipartimento di Neuroscienze, sezione di Fisiologia, Università di Parma*

Recentemente la registrazione simultanea EEG-fMRI è stata utilizzata per investigare 12 pazienti con ESES (electrical status epilepticus during slow sleep) (Siniatchkin et al., Brain 2010). Tutti i pazienti avevano in comune l'attivazione di un simile network neuronale, rappresentato bilateralmente da: regioni perisilviane, insula, giro del cingolo, e talamo. Presentiamo qui il singolo caso di un paziente con anomalie EEG a tipo punta centro-temporali accentuate durante il sonno NREM, con disturbi del linguaggio in assenza di un quadro elettro-clinico di ESES.

Paziente di 13 anni giunge all'osservazione per difficoltà scolastiche. La valutazione neuropsicologica mostra una netta discrepanza tra funzioni linguistiche (QIV=77) e funzioni non-linguistiche (QIP=93), con difficoltà negli apprendimenti scolastici (lettura, scrittura e calcolo). I genitori non riferiscono episodi critici né in veglia né in sonno. E' presente familiarità per epilessia, in particolare tre cugini epilettici nella linea paterna. Gli accertamenti neurofisiologici evidenziano anomalie centro-temporali asincrone sui due emisferi, spontanee ed evocate dal tapping, accentuate durante il sonno NREM. Il paziente viene sottoposto ad uno studio di co-registrazione EEG-fMRI, con lo scopo di individuare variazioni del segnale BOLD di risonanza funzionale in concomitanza con le anomalie EEG.

Durante la coregistrazione EEG-fMRI è stato utilizzato per l'EEG di scalpo un sistema a 32 canali RM-compatibile (Micromed S.p.A, Italia). I dati funzionali sono stati acquisiti con RM a 3T Philips Achieva system (200 dinamiche per sessione, TR = 3000 ms; TE=30 matrice di acquisizione 64x64). Il tracciato EEG offline è stato ripulito da artefatti da gradiente e da cardioballistogramma, e sottoposto ad analisi ICA (independent component analysis).

Durante le tre sessioni della durata totale di 30 minuti sono state registrate 110 anomalie a tipo punta con localizzazione centro-temporale: 88 spikes in emisfero destro, e 22 in emisfero sinistro. Incrementi del segnale BOLD sono stati osservati nelle seguenti regioni corticali e sottocorticali: bilateralmente a livello delle regioni perisilviane, del talamo e del precuneo.

La co-registrazione EEG-fMRI ha individuato nel nostro paziente l'attivazione di un network cortico-sottocorticale qualitativamente analogo a quello identificato in 12 pazienti con ESES.

Manifestazioni parossistiche di risata: critiche o post-critiche?

M. Trivisano¹, G. d'Orsi¹, T. Di Claudio¹, E. Carapelle¹, R. Grasso¹, F. Pacillo¹, D. Ciampanelli², S. Modoni³, L.M. Specchio¹

1Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia, Ospedali Riuniti, Foggia

2 S.C. Neurologia Ospedaliera, Ospedali Riuniti, Foggia

3 S.C. Medicina Nucleare, Ospedali Riuniti, Foggia

Presentiamo il caso di un paziente di 53 anni giunto alla nostra osservazione per l'iter prechirurgico di una epilessia focale farmaco-resistente cripto-sintomatica (lesione di dubbia natura in sede sovrasiasmatica). In anamnesi viene riferito un episodio di meningite tubercolare all'età di 18 anni dal quale è residuo una riduzione stabile del campo visivo (VOD 1/20; VOS 0). Le prime crisi epilettiche vengono riferite all'età di 35 anni, di tipo tonico-clonico apparentemente generalizzato, di solito in sonno e a frequenza sporadica. Dopo pochi mesi, viene riferita la comparsa di crisi caratterizzate da una risata associata a incostante restringimento del contatto con l'ambiente, a frequenza pluri-quotidiana. Con l'assunzione di terapia antiepilettica (carbamazepina, valproato, topiramato, lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam in varia associazione), il paziente non ha più presentato crisi tonico-clonico generalizzate, tuttavia le crisi di riso sono persistite fino ad oggi a frequenza pluri-quotidiana. L'EEG intercritico ha mostrato frequenti anomalie epilettiformi in sede fronto-centro-temporale di destra, accentuate da oscillazioni del livello di vigilanza. Nel corso di prolungate registrazioni Video-EEG, sono stati documentati episodi parossistici caratterizzati da una prima parte in cui il paziente appare vigile e cosciente con un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da una scarica critica originante dalle derivazioni fronto-centro-temporali di destra, e da una seconda parte caratterizzata da prolungata risata immotivata associata all'EEG ad un'attività di fondo posteriore alfa. La SPECT critica - pericritica (somministrazione del tracciante in concomitanza della risata) ha documentato una ipercaptazione della regione temporale di destra.

La RMN encefalo ha mostrato la presenza di una lesione di dubbia natura, parzialmente calcifica in sede sovrasiasmatica; tale lesione era già presente, di dimensioni invariate, all'età di 18 anni quando il paziente aveva eseguito una TC cranio per la meningite tubercolare.

Diversi sono i punti che portiamo in discussione. Considerando i risultati neurofisiologici e metabolici appare secondario il ruolo della lesione sovra-chiasmatica nella genesi degli episodi gelastici, che sembrano invece essere a genesi temporale destra. Inoltre, non appare chiara e definita la natura della lesione sovra-chiasmatica (amartoma? granuloma? aneurisma calcifico?) e l'eventuale ruolo fisiopatologico nel quadro epilettologico. Infine, resta di difficile inquadramento la comparsa durante gli episodi gelastici di un quadro EEGgrafico riconducibile ad un'attività di fondo posteriore alfa (potrebbe ipotizzarsi che la risata sia un fenomeno "di liberazione" post-critico?).

Epilessia focale ed emidistonia

L. Licchetta, F. Bisulli, I. Naldi, F. Pittau, M. Broli, L. Di Vito, B. Mostacci, C. Stipa, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli studi di Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 40 anni che presenta un quadro clinico complesso, caratterizzato da epilessia focale e distonia all'emisoma destro. Familiarità positiva per demenza nel padre.

All'età di 32 anni, in pieno benessere, il paziente ha iniziato a presentare difficoltà di coordinazione all'arto inferiore destro, "scosse" alla gamba destra, sia a riposo che durante l'azione e un disturbo dell'equilibrio con difficoltà nella marcia. Dopo circa 6 mesi sono comparsi episodi notturni a tipo GM, che persistono con frequenza annuale.

I disturbi del paziente sono progressivamente peggiorati, con frequenti cadute dovute alle mioclonie e all'incoordinazione dell'arto inferiore destro.

A 39 anni sono comparsi episodi della durata di circa 20 secondi, scatenati da stress emotivi e caratterizzati da irrigidimento e "scosse" che dall'arto inferiore destro diffondono all'arto superiore e all'emivolto omolaterale. Durante questi episodi il paziente non è in grado di parlare, sebbene comprenda quanto gli viene detto.

Gli episodi non rispondono ai vari farmaci antiepilettici utilizzati.

L'esame obiettivo neurologico evidenziava segni cerebellari (lieve disartria e dismetria prevalente agli AAI), segni di sofferenza cordonale posteriore agli AAI e piramidali prevalenti all'emisoma destro; tremore posturale agli AASS prevalente a sinistra, mioclonie parcellari distali; mioclonie riflesse e d'azione all'AI destro; disgrafestesia a destra; marcia atasso-spastica con note aprassiche, possibile soltanto con doppio appoggio.

L'EEG intercritico evidenziava frequenti anomalie epilettiformi al vertice ed in regione frontale sinistra. La registrazione video-poligrafica documentava frequenti potenziali fascici a tipo di mioclonia prevalenti nei muscoli distali dell'emisoma destro (AI>AS) che incostantemente correlavano alle anomalie epilettiformi. Sono stati inoltre registrati numerosi episodi clinici a semeiologia sovrapponibile a quella descritta in anamnesi.

I potenziali evocati multimodali mostravano:

-BAER: assenza della I e II risposta bilateralmente;

-PESS: aumento della latenza alla stimolazione dei nervi tibiali e del tempo di conduzione centrale degli AAI.

L'esame audiometrico ha evidenziato un'ipoacusia percettiva per i toni acuti, bilaterale.

La RMN encefalo con mdc, effettuata all'esordio del quadro clinico, mostrava un'area focale di iperintensità, senza segni di impregnazione, in sede sottocorticale rolandica sinistra e una in sede peritrigonale destra. La FDG-PET cerebrale documentava un'area di ipoperfusione nella porzione media del giro del cingolo a sinistra. Ai successivi controlli di RMN l'area di alterato segnale iperintensa in T2 sottocorticale frontale posteriore parasagittale sinistra appariva più sfumata e lievemente ridotta di dimensioni; si associava lieve atrofia cerebellare e cerebrale.

I Test neuropsicologici evidenziavano prestazioni deficitarie in prove visive di ricerca e attenzione selettiva e depressione del tono dell'umore.

Lo screening diagnostico per le principali forme di epilessia mioclonica progressiva è risultato negativo.

Crisi notturne in un quadro di leucoencefalopatia di verosimile natura dismetabolica

A. La Licata, F. Pescini, C. Solinas, F. Pizzo, G. Lombardi, B. Chiocchetti, E. Rosati, M. Paganini, G.C. Muscas†

SOD Neurologia III e C.d.R.R. Epilessie A.O.U. Careggi, Firenze

L'occorrenza di crisi durante il sonno nell'epilessia del lobo temporale (TLE) è poco frequente. Descriviamo una donna affetta da TLE, con crisi sintomatiche di grave leucoencefalopatia di non definita diagnosi.

Una donna di 69 anni, affetta da cataratta nucleare giovanile, ipertensione arteriosa, dislipidemia e iperomocisteinemia, presenta una storia di ripetuti episodi di transitoria perdita di coscienza in età giovanile non meglio indagati. Dall'età di 61 anni vengono riferiti due episodi di crisi convulsive generalizzate; successivamente sono occorsi episodi a cadenza mensile caratterizzati da improvvisa interruzione dell'attività svolta, fissità dello sguardo e automatismi orali talora seguiti da secondaria generalizzazione. Per tali disturbi è stato intrapreso trattamento con carbamazepina fino al dosaggio di 800 mg/die, con parziale controllo delle crisi. Inoltre dallo stesso periodo ha presentato episodi notturni, della durata di pochi minuti, in cui improvvisamente si alza dal letto, presenta confusione mentale, wandering, con successiva ripresa di contatto e amnesia per l'accaduto. La Risonanza Magnetica dell'encefalo ha mostrato un quadro di gravi e diffuse alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca.

Alla nostra osservazione, non sono stati obiettivati deficit neurologici focali. Per indagare la natura degli episodici "disturbi comportamentali" ad insorgenza notturna è stato effettuato monitoraggio long term Video-EEG durante il quale è stato registrato un episodio caratterizzato clinicamente da movimenti di flessione agli arti superiori ed inferiori (rannicchiamento) di breve durata. Il tracciato elettroencefalografico corrispondente ha mostrato un'attività theta puntuta e monomorfa a 5-6 Hz ad insorgenza dalla regione temporale anteriore sinistra (massima espressione a F7), con progressivo aumento dell'ampiezza e diminuzione della frequenza, e diffusione alle derivazioni fronto-temporali dei due emisferi, della durata totale di 70 secondi. Clinicamente alla fine della scarica corrispondeva un comportamento anomalo: la paziente si è girata nel letto, si è alzata ed ha presentato wandering (stato post-critico). Rimaneva amnesia per l'accaduto.

Per indagare l'eziopatogenesi della leucoencefalopatia, sono stati eseguiti vari accertamenti fra cui ricerca mutazioni dei geni MTTL1, MTTK, NOTCH3, alpha-GAL-A, dosaggio di enzimi lisosomiali (arilfosfatasi A, beta-esosaminidasi A, beta-esosaminidasi totale), dosaggio acilcarnitine e aminoacidogramma, che non hanno mostrato alterazioni di rilievo. E' risultato aumentato il rapporto lattato/piruvato. Negativi i marker neoplastici e gli autoanticorpi associati a vasculiti (p-/c- ANCA, anti-DNA, anti-RO, antifosfolipidi, anticardiolipina), ad esclusione di ANA a titolo positivo non significativo (1:80), ed ENA aumentati (5.3 Ratio, metodo ELISA) con positività dubbia per SS-A. Non alterazioni dell'assetto coagulativo. Falliti i tentavi di eseguire rachicentesi lombare per importante scoliosi.

Abbiamo descritto una paziente affetta da epilessia focale sintomatica, in un grave quadro di leucoencefalopatia la cui natura rimane da chiarire. Lo studio VideoEEG ha potuto documentare una crisi epilettica parziale complessa a partenza dal lobo temporale di sinistra. L'ipotesi di una patologia dismetabolica/mitocondriale andrebbe confermata con esami diagnostici di secondo livello (ad es. Biopsia muscolare e rachicentesi).



14:00 – 15:00 Gruppo di Studio in Epilessia e Cefalea
*Aula ex-Neurochirurgia, 5° piano - Clinica Neurologica
(Viale dell'Università 30)*

14:00 – 15:00 Gruppo di Studio Metodiche Neurofisiologiche in Epilettologia
*Auletta 3° piano, Istituto Medicina Legale
(Viale Regina Elena, 336)*

AULA MAGNA

15:00 – 16:00 Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine - II
(Coordinatori: A. Labate – F. Minicucci)

15:00 **Sindrome di Lance-Adams o epilessia mioclonica post-anossica?**
Descrizione di un caso
*S. Gasparini, V. Cianci, C.G. Leonardi, D. Branca, E. Ferlazzo, U. Aguglia
(Catanzaro)*

15:20 **Encefalite sieronegativa di sospetta natura autoimmunitaria**
*E. Gardella, O. Gambini, A. Piazzini, K. Turner, V. Chiesa, A. Vignoli, M.P. Canevini
(Milano)*

15:40 **“Sclerosi Temporale Mesiale Destra”, anomalie bitemporali, crisi
epilettiche e crisi psicogene...che confusione!**
*G. d'Orsi, M.E. Liuni, M.T. Di Claudio, M. Trivisano, M.G. Pascarella, M.S. Ferrara,
E. Carapelle, R. Grasso, L.M. Specchio (Foggia)*

Sindrome di Lance-Adams o epilessia mioclonica post-anossica? Descrizione di un caso

S. Gasparini, V. Cianci, C.G. Leonardi, D. Branca, E. Ferlazzo, U. Aguglia

Clinica Neurologica e Centro Regionale Epilessie, Università Magna Græcia, Catanzaro

La sindrome di Lance-Adams è un'encefalopatia post-anossica caratterizzata da severo mioclono d'azione. Atassia cerebellare, crisi convulsive e compromissione cognitiva possono complicare il quadro clinico.

Descrizione del caso: donna di 40 anni, giunge alla nostra osservazione dopo un arresto cardiorespiratorio post-emorragico della durata di otto minuti. Alla ripresa dello stato di coscienza, dopo la sedazione, comparivano mioclonie spontanee, riflesse (da stimolo sensoriale ed uditivo) e d'azione ai quattro arti. All'esame obiettivo neurologico si osservava inoltre freinage alla prova indice-naso bilateralmente. Una valutazione neuropsicologica deponeva per un moderato deficit della memoria a breve e lungo termine, dell'attenzione sostenuta e del linguaggio espressivo. Una prima video-poligrafia eseguita dopo 3 giorni documentava un'attività di fondo theta a 6 c/sec frammista a bouffées di onde delta diffuse e la presenza di punte sulla regione centrale di sinistra. Sull'EMG si registravano mioclonie spontanee, riflesse dopo stimolo tattile e d'azione ai 4 arti, costantemente precedute da complessi punta-onda diffusi. La prima RMN encefalo, eseguita dopo 5 giorni dall'arresto cardiaco, mostrava segni di restrizione della diffusione a carico della corteccia cerebellare e dei pulvinar bilateralmente. Non si documentavano potenziali evocati somestesici giganti, né riflesso C. Si iniziava terapia con levetiracetam (LEV) fino a 3000 mg/die. Le condizioni cliniche miglioravano progressivamente per la scomparsa del mioclono, sia sul piano clinico che all'EMG, pertanto si riduceva LEV fino a 500 mg/die. A distanza di 15 giorni il quadro RMN si normalizzava. Dopo circa un mese, le performances cognitive erano nella norma, mentre alla video-poligrafia si documentavano normalizzazione dell'attività di fondo e ricomparsa del mioclono epilettico a riposo, da stimolo sensoriale e d'azione. Erano inoltre evidenti scariche di punte e polipunte-onda diffuse infracliniche. Si reintroduceva LEV 2000 mg/die con discreto controllo della sintomatologia.

La presenza di anomalie epilettiformi intercritiche e di mioclono epilettico spontaneo, riflesso e d'azione fanno ipotizzare che in alcuni casi la sindrome di Lance-Adams debba considerarsi un'epilessia mioclonica non progressiva.

Encefalite sieronegativa di sospetta natura autoimmunitaria

E. Gardella, O. Gambini, A. Piazzini, K. Turner, V. Chiesa, A. Vignoli, M.P. Canevini

Centro Epilessia - Ospedale S.Paolo – Milano

Lo scopo di questa presentazione e la discussione di un quadro di severa encefalopatia acuta di difficile diagnosi.

Descriviamo il caso di una ragazza di 19 anni, seguita per epilessia criptogenica esordita da un anno ed in ottimo controllo farmacologico, che ha presentato una modificazione comportamentale subacuta con manifestazioni ansiose, attribuite a recenti lutti.

Dopo 3-4 settimane sono comparsi episodi parossistici in abituali, con irrigidimento dell'emivolto inferiore dx e discinesie/atteggiamento distonico della mano dx, seguite da manifestazioni giratorie sinistre, che in pochi giorni si sono ripetute in grappoli pluriquotidiani, associate a disturbo cognitivo-comportamentale ingravescente.

Al momento della nostra osservazione ospedaliera mostrava un quadro sub confusionale-disforico, con scoppi di emotività coatta, disturbi fasici espressivo comprensivi ed eco-lalia/eco prassia. Questo quadro si è tramutato dopo alcuni giorni in una severa psicosi con autolesionismi, parzialmente controllata da aloperidolo (per circa 10 giorni), seguita da una fase di reliquati cognitivo comportamentali (in particolare movimenti involontari simil ticcosi del volto e degli AASS) che sono gradualmente scomparsi.

Il tracciato EEG mostrava segni di marcata sofferenza cerebrale prevalentemente a carico dell'emisfero sinistro ed è stata registrata una crisi comiziale ad esordio parietale sinistro.

Gli esami ematochimici, incluso il profilo reumatologico, la funzione tiroidea e la ricerca di indicatori delle principali patologie infettive neurotrope erano negativi. I risultati delle analisi chimico-fisica e colturale del liquor, la ricerca di bande oligoclonali e le PCR per HSV, EBV, CMV sono risultate negative. Le indagini neuroradiologiche (TC, RMN e PET cerebrali) erano prive di chiare alterazioni.

Siamo in attesa dei risultati della ricerca su liquor e siero di anticorpi anti-NMDA e anti recettore del K.

In seguito a terapia cortisonica ad alti dosaggi il tracciato EEG ha mostrato un progressivo miglioramento, mentre un chiaro miglioramento clinico si è realizzato solo dopo un ciclo di trattamento con Ig umane ad alti dosaggi.

Il caso da noi descritto propone lo spunto per una revisione degli aspetti clinico-diagnostici del gruppo delle encefaliti sieronegative, correlate a manifestazioni parossistiche di natura epilettica e non. In questi casi l'approccio diagnostico è particolarmente complesso, ma la definizione della possibile natura è fondamentale per l'impostazione di un trattamento precoce ed ai fini del recupero clinico.

“Sclerosi Temporale Mesiale Destra”, anomalie bitemporali, crisi epilettiche e crisi psicogene...che confusione!

G. d'Orsi, M.E. Liuni, M.T. Di Claudio, M. Trivisano, M.G. Pascarella, M.S. Ferrara, E. Carapelle, R. Grasso, L.M. Specchio

Centro Epilessia - U.O. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti Foggia

Paziente di sesso femminile, 32 anni, con unico episodio di convulsione febbrile semplice. Dall'età di 8 anni, esordio di epilessia focale farmaco-resistente con crisi epilettiche caratterizzate da sensazione epigastrica ascendente, seguita da sospensione del contatto, automatismi oro-alimentari e di “strofinamento” con la mano di destra, graduale ripresa. Da alcuni anni, la semeiologia “critica” si è arricchita con iperventilazione e movimenti ritmici del torace, talora irrigidimento diffuso dei quattro arti. L'EEG intercritico ha documentato anomalie lente ed epilettiformi bilaterali e asincrone sulle derivazioni temporali e zigomatiche, accentuate da oscillazioni del livello di vigilanza e da sonno leggero NREM ben strutturato. Una RMN encefalo ha mostrato una “...dilatazione del corno temporale di destra con atrofia dell'ippocampo di destra...”. Recenti registrazioni video-EEG prolungate hanno evidenziato cinque tipi diversi di eventi parossistici: 1) episodi in veglia caratterizzati clinicamente da apertura degli occhi, comparsa di movimenti ritmici e subcontinui a carico del tronco, iperventilazione, contatto apparentemente conservato, in assenza di un corrispettivo EEGgrafico evidente; 2) episodi in veglia caratterizzati clinicamente da incostanti e brevi movimenti ritmici del capo, seguiti da irrigidimento diffuso dei quattro arti, lieve rallentamento dell'eloquio in assenza di una evidente perdita del contatto e con un corrispettivo EEGgrafico in gran parte oscurato da artefatti di muscolari; 3) episodi in corso di oscillazioni del livello di vigilanza caratterizzati clinicamente da una iniziale sensazione epigastrica e un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da una attività theta polimorfa associata da anomalie a tipo punta, ritmiche, talora ad aspetto reclutante, sulle derivazioni temporali anteriori e, soprattutto, zigomatiche di destra; 4) episodi in corso di oscillazioni del livello di vigilanza caratterizzati da una iniziale sensazione epigastrica ascendente seguita da iperventilazione e movimenti ritmici del tronco con un corrispettivo EEGgrafico che documentava esclusivamente in concomitanza della sensazione epigastrica ascendente un'attività parossistica sulle derivazioni temporali anteriori e soprattutto zigomatiche di destra; 5) episodio in corso di veglia caratterizzato da movimenti ritmici e subcontinui a carico del tronco, iperventilazione, seguiti dopo alcuni secondi da afasia e lieve confusione con un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da una possibile attività parossistica apparentemente prevalente sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- la semeiologia e il corrispettivo neurofisiologico delle diverse manifestazioni parossistiche; 2- l'inquadramento epilettologico alla luce dei dati neurofisiologici e neuro-radiologici (epilessia focale bi-temporale?) 3- le indicazioni terapeutiche e le implicazioni fisiopatologiche in relazione alla concomitanza di crisi epilettiche e crisi psicogene nell'ambito di un quadro neuro-radiologico riconducibile a sclerosi temporale mesiale.



AULA MAGNA

16:00 – 17:40

Selezione dei Candidati al trattamento neurochirurgico

(Coordinatori: *M.P. Canevini – L. Fusco*)

16:00

Spasmi nel primo mese di vita: quale diagnosi?

E. Vanadia, M.C. Ministeri, L. Paziente, E. Trapolino, F. Vanadia (Palermo)

16:20

Un caso di Sclerosi Tuberosa ed emimegaloencefalia

G. Prato, M.M. Mancardi, M.S. Vari, F. Pinto, E. Veneselli, A. Consales, M. Pezzella, P. Striano, M.G. Baglietto (Genova)

16:40

Coesistenza di crisi ipermotorie farmacoresistenti e comportamenti aggressivi episodici. Quale spazio per la chirurgia?

G. Cantalupo, L. Mirandola, A. Miduri, E. Pavlidis, F. Foti, B. Piccolo, G. Monti, G. Pinna, F. Pisani, G. Cossu, S. Meletti (Parma, Modena/Reggio Emilia)

17:00

E' selezionabile per la chirurgia?

G. Colicchio, C. Lucantoni, F. Fuggetta, D. Di Giuda (Roma)

17:20

Epilessia del lobo Temporale: indicazioni chirurgiche in paziente con discrepanza tra dati elettroclinici, neuropsicologici e morfologici

D. Marino, R. Rocchi, B. Pucci, A. Torzini, A. Mariottini, G. Vatti (Siena)

Spasmi nel primo mese di vita: quale diagnosi?

E. Vanadia, M.C. Ministeri, L. Paziente, E. Trapolino, F. Vanadia

UOC di Neuropsichiatria Infantile, ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli Palermo

Valutare il corretto inquadramento diagnostico di spasmi ad esordio nel primo mese di vita ed il più adeguato approccio terapeutico.

Si espone il caso di un neonato in cui le crisi esordiscono al 15 giorno di vita; le crisi sono inquadrabili semeiologicamente come spasmi in flessione in cluster (fino a 100-200 spasmi per ogni cluster) e crisi focali caratterizzate da: deviazione tonica del capo a sinistra, brusca flessione del tronco, rossore al volto, postura a tipo schermidore, clonie isolate segmentarie alla mano sinistra; riflesso di ammiccamento assente; stato di coscienza alterato per 1-2 minuti dopo la risoluzione degli spasmi.

La valutazione motoscopica all'ingresso non ha evidenziato specifiche anomalie posturo-motorie; incostanti lo stato di vigilanza e la modulazione comportamentale, con irritabilità e scarsa consolabilità.

Dopo circa un mese il quadro era caratterizzato da: postura asimmetrica per RTCA dominante verso sinistra; ipotono nucale; aumento fluttuante del tono agli arti inferiori e lieve aumento del tono agli arti superiori prevalentemente a livello distale. Indici sensoriali e relazionali ipoevocabili.

L'iter diagnostico ha compreso: EEG con poligrafia, video-EEG, ETG cerebrale, indagini neuro radiologiche (TC ed RM encefalo), visita oculistica, PEV BAEP, visita cardiologica ed ecocardiogramma, Rx torace, consulenza pneumologia e rianimatoria.

E' stata evidenziata una malformazione cerebrale complessa; gli spasmi si sono mostrati resistenti a PB, BDZ e VPA, ridotti di intensità con ACTH; al contrario il VGB ha determinato l'interruzione delle crisi.

E' stata posta diagnosi di sdr di Ohtahara, associata a grave malformazioni cerebrali. si discute l'eventuale indicazione al trattamento chirurgico precoce (callosotomia) ed i rischi correlati all'utilizzo a lungo termine del VGB.

Un caso di Sclerosi Tuberosa ed emimegalencefalia

G. Prato¹, M.M. Mancardi¹, M.S. Vari¹, F. Pinto¹, E. Veneselli¹, A. Consoles², M. Pezzella³, P. Striano³, M.G. Baglietto¹

1 U.O. Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova

2 U.O. Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini, Genova

3 U.O. Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto G. Gaslini, Genova

Descriviamo il caso di una paziente affetta da Sclerosi Tuberosa (mutazione del gene TSC2) che presenta un quadro di grave encefalopatia epilettica farmacoresistente ad esordio precoce con episodi critici polimorfi (episodi a tipo “spasmo” in flessione, episodi di tipo tonico ed episodi caratterizzati da movimenti oculari nistagmiformi) e un quadro RM compatibile con la patologia di base associato ad emimegalencefalia destra. All’esame neurologico: macchie ipocromiche su tronco e arti, una chiazza caffè-au-lait sull’arto inferiore destro, ipotonia globale ed emiparesi dell’emilato sinistro.

Paziente di 1 aa, studiata tramite registrazioni Video-EEG critiche ed intercritiche e neuroimmagini seriate (RM).

L’esame RM dimostra emimegalencefalia destra associata a diffuse displasie corticali dell’emisfero sinistro ed astrocitomi subependimali gigantocellulari dei forami di Monroe bilateralmente.

Il quadro EEG mostra marcata asimmetria dell’attività bioelettrica per voltaggio estremamente attenuato a destra, con anomalie parossistiche intercritiche prevalenti a sinistra. Sono stati registrati eventi elettrici in sonno ed un episodio in veglia corrispondente a manifestazioni oculari con coinvolgimento elettrico delle derivazioni emisferiche di destra. Sono stati effettuati tentativi terapeutici, in mono e politerapia, con Fenobarbitale, Vigabatrin e Topiramato, senza beneficio clinico.

Si discutono, nell’ambito di un quadro di Sclerosi Tuberosa con epilessia farmacoresistente associata ad emimegalencefalia, la prognosi, l’approccio terapeutico farmacologico e le possibilità di soluzioni neurochirurgiche (emisfettomia destra o sua variante), in relazione agli aspetti elettroclinici evidenziati alle registrazioni video-EEG.

Coesistenza di crisi ipermotorie farmacoresistenti e comportamenti aggressivi episodici. Quale spazio per la chirurgia?

G.Cantalupo, L.Mirandola°, A.Miduri*, E.Pavlidis*, F.Foti*, B.Piccolo*, G.Monti°, G.Pinna^, F.Pisani*, G.Cossu*, S.Meletti°*

**UO NPI, Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma; °Clinica Neurologica ed ^UO Neurochirurgia, Dip. Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia*

Le crisi epilettiche ad origine dal lobo frontale, in maggior misura rispetto ad altre localizzazioni, possono esprimersi con comportamenti bizzarri e inconsueti, incluse manifestazioni di aggressività eterodiretta. Soprattutto nei casi con origine dal lobo frontale mesiale non sempre la scarica epilettica è visibile sull'EEG di scalpo; inoltre, l'EEG può essere oscurato da artefatti rendendo talora difficile la diagnosi differenziale tra episodi di natura epilettica e psicogena.

In pazienti affetti da epilessia focale con crisi farmaco resistenti la libertà da crisi può essere raggiunta solo mediante un approccio chirurgico. Il completo controllo delle crisi epilettiche (CE) è il maggiore determinante della qualità di vita nei pazienti con epilessia. Tuttavia, non è chiaro se la co-esistenza di eventi parossistici non-epilettici o psicogeni (PNES) costituisca una controindicazione alla chirurgia dell'epilessia, né se abbia un impatto nella prognosi, sia in termini di libertà da CE e/o PNES che in termini di qualità della vita.

Descriviamo il caso di un ragazzo che presenta dall'età di 3 anni brevi episodi caratterizzati da sollevamento del tronco, vocalizzazioni e movimenti di pedalamo. Tali episodi, inizialmente esclusivamente in sonno, con il tempo e nonostante l'utilizzo di diversi antiepilettici sia in monoterapia che in varie associazioni, sono divenuti sempre più numerosi, potendosi presentare anche in veglia. Durante gli ultimi 6 mesi le crisi sono divenute pluriquotidiane e sono comparsi episodi parossistici di agitazione psicomotoria ed aggressività, in alcuni casi preceduti da sensazione cefalica ed addominalgia.

Il paziente è stato sottoposto a registrazione VEEG durante manovra di suggestione. Sono state, inoltre, eseguite una valutazione neuropsicologica e una RMN encefalo. È stato quindi effettuato un monitoraggio VEEG prolungato al fine di valutare la possibilità di un iter chirurgico.

L'induzione di un episodio di aggressività e la sua interruzione ottenute mediante metodica non-invasiva di suggestione ha permesso di migliorare la specificità della VEEG nella diagnosi di PNES. Il monitoraggio VEEG prolungato ha confermato la co-esistenza di CE con semeiologia ipermotoria e di PNES spontanei, fornendo elementi per una migliore comunicazione della diagnosi e per un più accurato follow-up clinico da parte dei genitori. La RMN ha documentato una lesione de giro del cingolo di destra compatibile con displasia corticale focale. Pertanto abbiamo proposto al paziente un approccio chirurgico (cortectomia del Girus Cinguli destro). Il quadro istologico ha confermato la presenza di una displasia corticale focale (con neuroni dismorfici e cellule balloniformi). Al follow-up (2 mesi) non sono state riportate CE né episodi di aggressività.

Confermiamo l'utilità delle manovre di suggestione durante VEEG per confermare la natura psicogena degli eventi, in particolare nei casi in cui la localizzazione della lesione potrebbe non esprimersi con anomalie chiaramente evidenti sull'EEG. Riteniamo che un iter chirurgico non debba essere precluso a pazienti in cui si associano crisi epilettiche farmacoresistenti ed episodi psicogeni, a patto che entrambi i fenomeni siano chiaramente caratterizzati e documentati mediante VEEG. Sebbene con un limitato follow-up, il caso qui riportato conferma il dato riportato in letteratura, della possibilità di ottenere un controllo sia delle CE che degli PNES.

E' selezionabile per la chirurgia?

G. Colicchio, C. Lucantoni, F. Fuggetta, D. Di Giuda(1)

Neurochirurgia Funzionale UCSC Roma

(1) Medicina Nucleare UCSC Roma

A.A. femmina, 18 anni.

Anamnesi familiare negativa per epilessia, crisi epilettiche o patologie neurologiche. Anamnesi fisiologica e patologica negative per eventi di rilievo.

Esordio critico a 9 anni con episodi caratterizzati da: improvvisa flessione ed abduzione degli arti superiori con estremità contratte e flesse, ruota su se stessa non risponde, non cade, dopo alcuni secondi ripresa del contatto. Terapia con Lamictal e Depakin.

La semiologia è variata nel tempo: sensazione di intensa paura ed impressione di “essere osservata” cui segue un periodo di pochi secondi di cui la paziente non ha ricordo. Chi la osserva riferisce che la paziente abbraccia chi ha intorno, emette parole e/o suoni non di senso compiuto, ha un aumento della frequenza e profondità degli atti respiratori, non risponde agli stimoli verbali, gira il corpo verso sinistra, esegue automatismi complessi.

Dopo una iniziale parziale risposta alla farmacoterapia, negli ultimi mesi aumento della frequenza degli episodi che diventano prevalentemente notturni con una minore intensità degli stessi. Terapie eseguita senza beneficio: Lamictal, Depakin, Tolep, Tegretol in monoterapia o in associazione.

Documentazione pregressa:

- EEG Intercritico: Incostanti onde lente nella regione posteriore del lobo temporale sinistro
- EEG dinamico: 2 episodi critici vengono repertati come “di possibile natura psicogena”

Documentazione attuale: EON, Monitoraggio Video-EEG, SPET intercritica e critica, RMN, Testaggio Neuropsicologico, Valutazione psicodinamica.

Quesiti: sono crisi epilettiche? Possono essere inquadrabili nelle epilessie frontali familiari? Quale ulteriore iter diagnostico-terapeutico?

Epilessia del lobo Temporale: indicazioni chirurgiche in paziente con discrepanza tra dati elettroclinici, neuropsicologici e morfologici

D. Marino, R. Rocchi, B. Pucci, A. Torzini, A. Mariottini, G. Vatti

DAI Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Presentiamo il caso di una paziente destrimane di 23 anni con crisi esordite all'età di 19 anni resistenti al trattamento farmacologico. Si tratta di episodi critici di breve durata, stereotipati in genere non preceduti da sensazioni soggettive. La paziente si blocca, presenta automatismi oroalimentari non precoci e, verso la fine della crisi, ruota la testa e lo sguardo verso sinistra. Gli automatismi gestuali sono modesti e non lateralizzanti. Durante la crisi è in grado di parlare; è in grado di ripetere il proprio nome, ma non di denominare gli oggetti, talora dice frasi non correlate al contesto. Nel dicembre 2010 ha eseguito monitoraggio Video-EEG che ha permesso di registrare 15 episodi critici sovrapponibili alle crisi abituali confermandone le caratteristiche semeiologiche. L'EEG intercritico mostra parossismi che in maniera asincrona interessano la regione temporo-parieto-occipitale sinistra, la regione temporale destra e la regione temporale sinistra. L'analisi del tracciato in corso di crisi documenta quanto segue: nella parte intermedia e finale di tutte le crisi è presente una scarica theta ritmica reclutante localizzata in sede temporale destra. L'esordio delle crisi è invece di difficile valutazione. Talora le alterazioni esordiscono in maniera pressoché sincrona sulle derivazioni temporali dei due emisferi, in altre occasioni è evidenziabile un esordio più precoce sulle derivazioni temporali posteriori di sinistra. Più raramente la crisi sembra esordire dalla regione temporale destra. I test neuropsicologici hanno documentato un chiaro deficit delle funzioni visuospatiali, mentre la RMN evidenzia una chiara alterazione di segnale che interessa la neocorteccia temporo-basale e mesiale di sinistra che si estende posteriormente fino al confine con i lobi parietale ed occipitale.

Intendiamo discutere:

- La discrepanza tra i dati elettroclinici, neuropsicologici e morfologici
- L'esistenza di una indicazione chirurgica sulla base dei dati acquisiti
- La necessità (ed eventualmente la modalità) di indagini EEG invasive.



AULA MAGNA

17:40 – 19:20

Selezione dei Candidati al trattamento e Soluzioni Neurochirurgiche, Follow up a Distanza
(Coordinatori: *P.P. Quarato – G. Vatti*)

17:40

Epilessia parziale e punte-onda continue nel sonno in una paziente con quadro psicotico ad esordio precoce

M.R. Tedde, A. Posar, A. Parmeggiani (Bologna)

18:00

Crisi ipercinetiche notturne farmacoresistenti: iter diagnostico e scelte terapeutiche

F. Pizzo, B. Chiocchetti, E. Rosati, A. La Licata, F. Pescini, C. Solinas, M. Paganini, G.C. Muscas[†] (Firenze)

18:20

Persistenza di ESES in paziente di 17 anni affetta da epilessia farmacoresistente secondaria a polimicrogiria, sottoposta ad impianto di neurostimolatore vagale

D.M.Simula, G.Luzzu, G.Nieddu, M.E.Piras, B.Salis, M.Tondi, S.Casellato (Sassari)

18:40

Displasia corticale ed encefalopatia epilettica: evoluzione dopo emisferotomia precoce

T.Pisano, F.Giordano, C.Barba, V.Sibilia, L.Genitori, R.Guerrini (Firenze, Pisa)

19:00

Encefalite di Rasmussen ad esordio adulto: quali soluzioni chirurgiche?

F. Villani, C. Marras, G. Didato, G. Tringali*, T. Granata^, F. Deleo, A. Pincherle, R. Spreafico (Milano)*

19:20

Test ECM per la valutazione dell'apprendimento

Epilessia parziale e punte-onda continue nel sonno in una paziente con quadro psicotico ad esordio precoce

M.R. Tedde, A. Posar, A. Parmeggiani

Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Presentiamo il caso di una bambina di 9 anni 8 mesi con epilessia parziale, quadro di punte-onda continue nel sonno (POCS) e sintomatologia riferibile a psicosi ad esordio precoce.

Anamnesi familiare positiva per patologia psichiatrica (schizofrenia nello zio, depressione nella nonna) ed epilessia (un cugino della nonna) in linea materna. Gravidanza decorsa con minacce d'aborto nel primo mese, trattate con progesterone, al V mese insorgenza di diabete gestazionale trattato con dieta. Nata a termine da parto spontaneo, riferita cianosi e ittero prolungato.

Sviluppo psicomotorio riportato regolare fino all'esordio degli eventi critici, a 2 anni 8 mesi, quando la bambina ha presentato in corso di iperpiressia una crisi tonico-clonica generalizzata con deviazione del capo a destra, protrattasi 10 minuti circa, seguita da emiparesi destra della durata riferita di 8 ore. Successivamente la paziente ha iniziato a presentare crisi polimorfe (alterazione del contatto e clonie agli arti superiori; nistagmo, clonie palpebrali e all'arto superiore sinistro; disorientamento spazio-temporale e scarsa responsività). Da allora la bambina ha iniziato a presentare problemi a livello psicomotorio presentando un rallentamento delle acquisizioni, soprattutto per quanto concerne il linguaggio e il comportamento sociale; sono inoltre comparse ecolalia e stereotipie motorie.

EON: lassità articolare, intrarotazione dei piedi nella marcia.

EEG: quadro di POCS senza remissioni dall'età di 3 anni. Attualmente anche importante focolaio in regione fronto-temporale anteriore sinistra.

Effettuati numerosi tentativi terapeutici (TPM, CZP, VPA, ACTH, LTG, CLB, ESM, LEV), con parziale beneficio sulle crisi ma non sul quadro EEG.

RM encefalo: asimmetria del volume dei due talami per destro>sinistro e scarsa differenziazione del passaggio cortico-midollare in regione temporo-basale sinistra, senza sicuri aspetti di tipo polimicrogirico.

Indagini genetiche (cariotipo, riarrangiamenti subtelomerici, MECP2, 22q11, ring 20): negative. In previsione CGH-array e studio protocaderina-19.

Valutazione neuropsicologica: destrimane, ritardo mentale di grado severo, atipie del linguaggio, bizzarrie comportamentali, difficoltà di condivisione delle emozioni, condotte iterative, aggancio visivo peculiare, ecoprassia ed ecolalia.

Quesiti per la discussione:

- Quadro psicotico conseguente alle POCS o già presente a prescindere dal quadro EEG (vedi anamnesi familiare positiva per patologia psichiatrica)?
- Malformazione cerebrale o lesione successiva al primo evento critico in iperpiressia?
- Ruolo del quadro lesionale emerso dalla RM sull'epilettogenesi?
- Prognosi sicuramente sfavorevole?
- Quali opzioni terapeutiche?

Crisi ipercinetiche notturne farmacoresistenti: iter diagnostico e scelte terapeutiche

F. Pizzo, B. Chiocchetti, E. Rosati, A. La Licata, F. Pescini, C. Solinas, M. Paganini, G.C. Muscas†

SOD Neurologia III e C.d.R.R. Epilessie A.O.U. Careggi, Firenze

Le crisi epilettiche di origine temporo-mesiale si manifestano prevalentemente in veglia, e sono caratterizzate da aura epigastrica, sintomatologia esperenziale e autonoma; le crisi a partenza dal lobo frontale frequentemente notturne, si presentano con caratteristiche ipercinetiche/distoniche o toniche. Descriviamo un paziente affetto da epilessia farmacoresistente in cui si è verificata una modificazione del pattern clinico delle crisi nel corso degli anni. Caso clinico: Un uomo di 25 anni, nascita e sviluppo psicofisico nella norma, familiarità per convulsioni febbrili (madre), all'età di 3 anni ha presentato manifestazioni critiche caratterizzate da blocco motorio, inclinazione della testa da un lato, sorriso e scialorrea, con dubbia sospensione del contatto. Le crisi, diurne, erano precedute da formicolio, sensazione di "blocco" al viso, e senso di vergogna. Tali episodi, della durata di 1-2 secondi avevano frequenza variabile (plurigiornaliere e poi assenti anche per alcuni mesi). Dall'età di 7 anni le crisi sono divenute prevalentemente notturne. La semeiologia era caratterizzata da sensazione di irrigidimento al volto, difficoltà nella deglutizione, iniziavano con un respiro intenso, scialorrea, movimenti agli arti superiori tipo automatismi bimanuali, della durata di pochi secondi, poi colpo di tosse e ripresa delle normali attività. Le crisi più lunghe erano seguite da amnesia postcritica. All'età di 11 anni, dopo un periodo di sostanziale benessere, per cui aveva interrotto terapia antiepilettica, prima crisi generalizzata tonico clonica. Le crisi sono poi aumentate di frequenza e si sono presentate esclusivamente nelle ore notturne. Il paziente ha eseguito EEG e RM encefalo (nella norma), PET cerebrale (lieve diminuzione del metabolismo a livello della corteccia temporale e temporoparietale bilateralmente, più accentuato a destra). All'età di 20 anni, ricoverato presso altra sede, ha eseguito EEG in veglia (nella norma), EEG dopo privazione di sonno (tre crisi elettrocliniche, con intercritiche anomalie epilettiformi in sede fronto-temporale sinistra); RM encefalo senza mdc (dubbio ispessimento della corteccia del giro frontale superiore destro). Dall'età di 23 anni il paziente è seguito presso il nostro centro. Ha effettuato video-EEG monitoring durante la quale sono stati registrate alcune crisi (caratterizzate clinicamente da risveglio, movimenti distonico-iperkinetici all'arto superiore destro, masticazione con abbondante scialorrea) senza identificazione di chiaro correlato pattern ictale. Ha eseguito esami genetici per ricerca di mutazioni a carico dei geni *CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRNA2* risultati negativi. All'età di 24 anni, per valutazione di eventuale intervento chirurgico, ha effettuato ricovero presso Ospedale Niguarda dove ha eseguito RM encefalo (dubbio ispessimento corticale a livello del giro frontale superiore destro) e Video EEG monitoring (le caratteristiche elettrocliniche di un episodio registrato sembrano suggerire un'origine frontale destra). Il paziente ha eseguito negli anni politerapia farmacologica con ac. valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, tiagabina, pregalin, vigabatrin interrotti per inefficacia. Attualmente in trattamento con topiramato (250 mg x2) e dintoina (200 mg x2) con una frequenza di crisi da 3 a 8 per notte. Discussione: La semeiologia differente negli anni delle crisi, la scarsa significatività dei correlati EEGrafici, il riscontro non chiaro di lesione alle neuroimmagini ha reso difficile l'inquadramento nosografico e il trattamento delle crisi. Proponiamo il caso alla discussione generale per le controversie diagnostico-terapeutiche.

Persistenza di ESES in paziente di 17 anni affetta da epilessia farmaco-resistente secondaria a polimicrogiria, sottoposta ad impianto di neurostimolatore vagale

D.M.Simula, G.Luzzu, G.Nieddu, M.E.Piras, B.Salis, M.Tondi, S.Casellato

Istituto di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari

La polimicrogiria è una lesione cerebrale caratterizzata da una corteccia con circonvoluzioni piccole, prominenti ed in numero eccessivo, con laminazione corticale anomala: è spesso bilaterale e tende a coinvolgere maggiormente le regioni perirolandiche e perisilviane.

Le epilessie associate a polimicrogiria hanno un'estrema variabilità di espressione (crisi focali con secondaria generalizzazione, ma anche a crisi generalizzate).

Presentiamo il caso di una paziente affetta da epilessia farmaco-resistente, con ESES sin dall'età di 2 anni, presentante, alla RMN encefalo, emidislasi corticale sinistra di tipo polimicrogirico ed area displasica frontale destra. La paziente è stata sottoposta, nel corso degli anni, a politerapie (compresi ACTH e idrocortisone) con beneficio lieve e temporaneo sulle crisi e sull'ESES; è stata pertanto sottoposta, nel 2004, ad impianto di VNS con beneficio clinico ma con persistenza, a 5 anni e 8 mesi dall'impianto, sul tracciato EEG intercritico, di attività di punta-onda a partenza dalla regione centrale sinistra, nettamente attivata dal sonno (talora configurante una condizione di ESES monolaterale, talvolta bilaterale).

Nell'Ottobre 2009, in seguito alla graduale sospensione di uno dei 4 farmaci assunti (clonazepam) la paziente ha presentato una crisi focale con secondaria generalizzazione, e l'EEG mostrava un netto peggioramento.

Con la reintroduzione del farmaco sospeso si è ottenuto, nuovamente, il pieno controllo delle crisi ad 1 anno e 2 mesi di follow-up, e un netto miglioramento dell'EEG intercritico in veglia, con persistenza della focalità parossistica sulla regione centrale sinistra che, in sonno, realizza un ESES focale o emisferico sinistro. La terapia non è stata più modificata (valproato di sodio, etosuccimide, acetazolamide, clonazepam).

Il completo ripristino della condizione di "seizure-free" con la reintroduzione della medesima politerapia rende probabile l'ipotesi di un sinergismo tra la terapia farmacologica e il VNS. Inoltre, il caso documenta come l'ESES non sia sempre suscettibile di miglioramento con il raggiungimento dell'età puberale.

Displasia corticale ed encefalopatia epilettica: evoluzione dopo emisferotomia precoce

T.Pisano^o, F.Giordano[^], C.Barba^o, V.Sibilia^o, L.Genitori[^], R.Guerrini^{o}*

^oClinica di Neurologia Pediatrica-Azienda Ospedaliero-Universitaria "A.Meyer"-Università degli Studi di Firenze (FI)

[^]Neurochirurgia Pediatrica-Azienda Ospedaliero-Universitaria "A.Meyer"(FI)

**IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa*

Descriviamo il caso di una bambina di 11 mesi con encefalopatia epilettica e lesione malformativa in sede frontale sinistra sottoposta a trattamento chirurgico precoce, con controllo delle crisi e recupero sul piano dello sviluppo psicomotorio.

La bambina con sviluppo precoce normale, ha presentato dai 3 mesi di vita crisi inizialmente sporadiche, poi pluriquotidiane e farmacoresistenti. Si osservava una progressiva perdita delle competenze già acquisite, arresto dello sviluppo e comparsa di un deficit dell'emilato destro. La RMN encefalo evidenziava una lesione su base displasica frontale sinistra; l'EEG mostrava un'attività di fondo normale con anomalie intercritiche che dapprima prevalentemente sinistre sono diventate progressivamente piu' diffuse fino a configurare un quadro di encefalopatia epilettica.

Considerato la severità del quadro clinico e l'origine presunta delle crisi dalla lesione frontale sinistra, è stata effettuata una lobectomia frontale sinistra all'età di 5 mesi, senza modificazioni del quadro clinico. All'età di 8 mesi è stata quindi realizzata una emisferotomia funzionale che ha determinato il controllo completo delle crisi ed il recupero di alcune competenze dello sviluppo con progressione dello stesso.

L'emisferotomia funzionale consente di ottenere la libertà da crisi in una percentuale di pazienti che in alcune casistiche raggiunge il 90%. Questo caso suggerisce che se effettuata in epoca precoce può influenzare in maniera significative la progressione dello sviluppo psicomotorio.

Encefalite di Rasmussen ad esordio adulto: quali soluzioni chirurgiche?

F. Villani, C. Marras, G. Didato, G. Tringali*, T. Granata^, F. Deleo, A. Pincherle, R. Spreafico*

*U.O. di Epilettologia Clinica e NFS, *U.O. Neurochirurgia III, ^U.O. di Neuropsichiatria Infantile
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" – Milano*

L'encefalite di Rasmussen (RE) è una patologia ad eziologia sconosciuta, patogenesi infiammatoria e progressiva atrofia mono-emisferica, clinicamente caratterizzata da epilessia focale farmaco-resistente, epilessia parziale continua (EPC) e deficit neurologici focali ad andamento peggiorativo. L'esordio è di solito infantile, ma sono descritti casi a decorso atipico con esordio in età adolescenziale o adulta. Data la parziale e transitoria efficacia delle terapie mediche con AED e immunomodulatori, la terapia di elezione rimane ad oggi quella chirurgica. Al fine di garantire la massima efficacia del trattamento chirurgico la letteratura suggerisce un approccio assai estensivo con disconnessione emisferica come nell'emisferotomia o nell'emisferectomia funzionale. Se nei casi più tipici, ad esordio infantile, tale approccio appare percorribile per le capacità di recupero funzionale del bambino, in età adulta la possibilità di indurre deficit neurologici irreversibili rende tale approccio meno consigliabile. Con il presente caso riportiamo la storia clinica, l'iter diagnostico e terapeutico medico e chirurgico, l'outcome post-chirurgico di una paziente con RE ad esordio adulto, al fine di verificare l'efficacia di un approccio chirurgico selettivo.

Donna, 25 anni, studentessa. Familiarità, storia personale e patologica remota non significative. Esordio EPC a 19 anni, in apparente pieno benessere, con mioclonie a carico della lingua e dell'emivolto destro, associate a disartria. L'EPC ha avuto andamento lentamente peggiorativo per intensità e per successiva estensione ai territori dell'arto superiore prima ed inferiore dopo, sempre con lateralizzazione destra. La paziente, prima di essere sottoposta a biopsia cerebrale, è stata sottoposta ad una completa batteria di esami ematochimici, anticorpali, liquorali che hanno permesso di escludere le principali cause non-RE di EPC. I dati di neuroimaging (RM, FDG-PET) e neurofisiologici sono risultati compatibili con la diagnosi di RE, la quale è stata successivamente confermata su base istopatologica. Nessuno dei numerosi trattamenti medici tentati (AED e immunomodulazione) e chirurgici palliativi (DBS) ha prodotto un arresto nella progressione dell'atrofia fronto-temporo-insulare sinistra né il controllo dell'EPC. A distanza di 6 anni dall'esordio la situazione clinica ha avuto un ulteriore peggioramento con ricovero in Terapia Intensiva per stato di male refrattario. Per questo motivo la paziente è stata sottoposta ad intervento di cortectomia della regione centrale, effettuata sotto controllo ECoG. Follow up post-chirurgico: a 18 mesi dall'intervento il completo controllo dell'EPC, degli stati di male e delle crisi isolate ha portato ad una netta riduzione del carico farmacologico. Dal punto di vista neurologico residua emiparesi destra, nettamente prevalente all'arto superiore; non deficit di linguaggio. Il presente caso dimostra, dopo congruo follow up post-chirurgico, che un approccio chirurgico relativamente selettivo può associarsi nella RE ad esordio adulto ad un outcome epilettologico positivo. Nello specifico caso l'intervento limitato alla regione centrale, pur determinando un deficit stenico importante all'emisoma destro, ha permesso di evitare la comparsa di un importante deficit di linguaggio, non ancora presente al momento dell'intervento.

Il caso suggerisce la possibilità che una maggiore precocità d'intervento, ovvero quando l'EPC appare limitata nella sua distribuzione (territorio facciale), possa determinare un outcome funzionale oltre che epilettologico ancora migliore di quello ottenuto nel presente caso.