



Libro degli Abstract

Comunicazioni Libere

**DIAGNOSI E TRATTAMENTO
DELL'EPILESSIA
ED EPILETTOLOGIA
NELL'ETÀ ADULTA E ANZIANA**

Cenobamato in add-on in soggetti con epilessia focale farmacoresistente: esperienza dell'IRCCS Neuromed

A. D'Aniello¹, S. Casciato¹, A. Mascia¹, PP. Quarato¹, L. Grammaldo¹, A. Gialluisi², G. Di Gennaro¹

¹ Centro Epilessia, I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli (IS)

² Dipartimento di epidemiologia e prevenzione, I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli (IS)

Nonostante negli ultimi decenni vi sia stata l'introduzione di numerosi farmaci anticrisi (ASM), la percentuale di pz con epilessia farmacoresistente (FR) è rimasta stabile. Il Cenobamato (CNB) è un nuovo ASM, con un duplice meccanismo d'azione, indicato per il trattamento in add-on delle crisi focali (con o senza evoluzione in convulsione bilaterale) in soggetti di età ≥ 18 anni. Negli studi registrativi ha dimostrato un'efficacia insolitamente elevata e recentemente ha ricevuto l'approvazione della FDA negli USA.

Presentiamo i risultati dell'utilizzo di CNB fornito in "uso compassionevole" in una popolazione di soggetti con epilessia farmacoresistente con crisi ad esordio focale.

Sono stati arruolati 31 soggetti (16 M), età media 38 anni (range 19-65). Numero medio di ASMs precedentemente falliti 10 (range 4-15); numero medio di ASMs concomitanti 3 (range 2-4), VNS in 14 (45%), 7 (23%) precedentemente sottoposti a chirurgia resettiva. Frequenza crisi mensile/settimanale in 24 (77%), quotidiana in 7. Dopo 3 mesi di terapia con CNB in add-on: 4 pz (13%) sono liberi da crisi; in 17 (54%) riduzione della frequenza delle crisi $> 50\%$; in 3 (10%) riduzione della frequenza delle crisi $< 50\%$; in 4 pz (13%) frequenza crisi immutata, in 3 pz (10%) sospensione del CNB (uno per peggioramento della frequenza delle crisi, due per eventi avversi). In 7 soggetti (22%) sono stati segnalati eventi avversi transitori e di lieve entità.

Nella nostra popolazione di pazienti adulti con epilessia focale FR, il CNB in add-on si è mostrato efficace e ben tollerato.

Bibliografia

1. *Adjunctive cenobamate for the treatment of focal onset seizures in adults with epilepsy: a critical review, James W Wheless. Review Expert Rev Neurother. 2020 Nov; 20(11):1085-1098;*
2. *Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol 2019;*

Approccio terapeutico al trattamento della “Sunflower syndrome”: una survey internazionale indirizzata ai caregivers

G. D’Onofrio^{1,2}, J. Sourbon³, A. Riva^{1,2}, S. Fina¹, K. Eschermann⁴, L. Kiwull⁵, JR. Barnett⁶, G.J. Kluger⁵, L. Lagae³, P. Striano^{1,2}

¹Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DiNOGMI), Università di Genova, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genoa, Italy

²Unità Operativa Complessa Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari, IRCCS Istituto “Giannina Gaslini”, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genoa, Italy

³Department of Development and Regeneration, Section Pediatric Neurology, University Hospital KU Leuven, Leuven, Belgium

⁴Institute for Transition, Rehabilitation and Palliation, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

⁵Hospital for Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents, Krankenhausstr. 20, 83569 Vogtareuth, Germany

⁶Pediatric Epilepsy, Program Department of Neurology, Massachusetts General Hospital Boston, MA 02114, USA

La “Sunflower syndrome” (SFS) è una rara forma di epilessia fotosensibile, caratterizzata da eliotropismo e crisi stereotipate tipo “hand-waving” (1). Gli episodi critici sono spesso farmacoresistenti e metodi non-farmacologici (esempio: lenti blu), sono utilizzati in associazione (1). Abbiamo valutato il grado di soddisfazione dei caregivers sui trattamenti proposti per la gestione della SFS.

Caregivers di pazienti pediatriche con SFS, reclutati attraverso una collaborazione internazionale, sono stati sottoposti ad un questionario, compilato autonomamente. Abbiamo valutato i farmaci utilizzati e gli effetti collaterali (EC), attribuendo un punteggio a ciascun farmaco riguardo sonno, comportamento, sviluppo psicomotorio ed efficacia sulle crisi epilettiche.

Sono stati arruolati 13 pazienti. Il valproato (VPA) è stato il trattamento più comunemente prescritto (6/13, 46%), seguito da lamotrigina e levetiracetam (4/13, 38%), etosuccimide (3/13, 23%), clobazam, topiramato, ibuprofene (2/13, 15%), carbamazepina, dieta chetogenica, melatonina, metilfenidato, oxcarbazepina, fenobarbital e zonisamide (1/13, 8%).

Approcci alternativi (corpus pineale suis-injeel, selenium compositum, agopuntura) sono stati utilizzati in 3 pazienti (3/13, 23%). La più elevata efficacia soggettiva sulle crisi è stata riportata con etosuccimide e lamotrigina, mentre levetiracetam, metilfenidato, oxcarbazepina e topiramato hanno mostrato un peggior profilo di tollerabilità. Un paziente ha presentato EC rilevanti e scarso controllo delle crisi in VPA.

Ad oggi, VPA risulta essere il farmaco più frequentemente utilizzato per il trattamento della SFS, sebbene la nostra survey abbia mostrato come la lamotrigina sia preferito dai caregivers per efficacia sulle crisi e tollerabilità. Nuove opzioni terapeutiche sono richieste per il trattamento di questa rara epilessia fotosensibile.

Bibliografia

1. Belcastro V, Casellato S, Striano P, et al. Epilepsy in “Sunflower syndrome”: electroclinical features, therapeutic response, and long-term follow-up. *Seizure*. 2021 Dec;93:8-12. doi: 10.1016/j.seizure.2021.09.021. Epub 2021 Oct 2.

Efficacia e tollerabilità del Perampanel nell'epilessia tipo assenze dell'infanzia

FF. Operto, G. Coppola, G. Belfiore, V. Vivencio, C. Scuoppo, C. Padovano, V. de Simone, R. Rinaldi, R. Mazza, GMG. Pastorino

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Salerno

Lo scopo del nostro studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità del Perampanel (PER) come primo add-on in bambini e adolescenti con epilessia tipo assenze dell'infanzia.

Il nostro studio osservazionale retrospettivo ha incluso i pazienti con diagnosi di epilessia tipo assenze dell'infanzia, in cui era stato aggiunto PER come primo add-on per incompleto controllo delle crisi con un precedente farmaco antiepilettico. Sono state raccolti: video-EEG, prelievi di routine, dosaggio del PER e test standardizzati (valutazione del profilo emotivo/comportamentale e funzioni esecutive).

Abbiamo reclutato 20 bambini e adolescenti tra 9 -16 anni (maschi=7, età media=11,35±2,16) in terapia con un farmaco antiepilettico (ETS=7, VPA=5, LEV=5, LTG=3). La frequenza delle crisi era pluriquotidiana (media=21±7,36/die). PER è stato aggiunto come primo add-on con incrementi graduali fino alla dose di 3-8 mg/die (media = 4,8±1,32mg/die). Al follow-up di un mese 15 pazienti erano seizure-free e la video-EEG era negativa per anomalie epilettiche. Effetti collaterali temporanei (vertigini e irritabilità) sono stati riportati in 2 pazienti, nessuno dei quali ha interrotto la terapia con PER. I test standardizzati non hanno mostrato un peggioramento significativo delle funzioni esecutive e del profilo emotivo/comportamentale. Nove pazienti su 15 sono rimasti in monoterapia con PER (follow-up 3-6 mesi) con completo controllo delle crisi.

La nostra esperienza clinica mostra che il PER sembra essere efficace nel controllo delle crisi tipo assenze con un buon profilo di tollerabilità. Sono necessari ulteriori studi con campioni più ampi per confermare questi dati.

Bibliografia

- Villanueva V, Montoya J, Castillo A, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. Epilepsia. 2018 Sep;59(9):1740-1752.*
- Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure. 2020 Aug;80:115-123.*
- Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, et al. Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel: A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures. CNS Drugs. 2021 Aug;35(8):821-837.*

Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per le persone con epilessia della Regione Veneto

F. Ranzato¹, S. Bellon², P. Bonanni³, B. Bonetti⁴, M. Corbetta⁵, F. Darra⁶, C. Luisi⁵, G. Perilongo⁷, S. Sartori⁷, L. Soattin⁸, C. Pileri⁹

¹ *Centro Regionale per la diagnosi e il trattamento delle Epilessie. U.O.C Neurologia, AULSS8 Vicenza*

² *Associazione Fuori dall'Ombra - Insieme per l'Epilessia*

³ *U.O.C. Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Eugenio Medea, Polo di Conegliano*

⁴ *U.O.C. Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona*

⁵ *U.O.C. Clinica Neurologica, Azienda Ospedale-Università di Padova*

⁶ *U.O.C. Neuropsichiatria infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona*

⁷ *U.O.C. Clinica Pediatrica, Azienda Ospedale Università di Padova*

⁸ *U.O.C. Disabilità e non autosufficienza-Distretto Est- ULSS8 Berica*

⁹ *Direzione Programmazione Sanitaria-LEA Regione Veneto*

Nel 2018 la regione Veneto ha riconosciuto la necessità di creare un PDTA per le persone con epilessia per garantire globalità, appropriatezza e uniformità delle loro cure.

Il gruppo di lavoro incaricato ha raccolto i dati epidemiologici attraverso il sistema ACG regionale, basandosi sulla ricognizione dell'offerta di cure esistente (questionario inviato a tutte le ULSS), ha definito i bisogni principali e le carenze, infine ha stabilito i percorsi di cura e le modalità di attuazione, controllo e diffusione del PDTA.

Nel gennaio 2021 è stato deliberato e pubblicato il PDTA. In Veneto più di 37.000 persone sono affette da epilessia, il tasso di prevalenza medio è di 7,6/1000 abitanti (7,9 tra 0-5 anni, 10,9 sopra i 65 anni), è lievemente superiore nel sesso femminile in tutte le fasce d'età. L'assenza di interazione tra centri base e avanzati e la sostanziale mancanza di centri chirurgici sono tra i principali bisogni rilevati. Sono stati definiti 5 percorsi: bambino e adulto con prima crisi epilettica fino alla diagnosi di epilessia, invio della persona con epilessia farmaco-resistente alla chirurgia, transizione bambino-adulto, donna in gravidanza. Sono state integrate tutte le normative riguardanti scuola, lavoro, patente, infine definiti gli indicatori di risultato del PDTA.

Il PDTA della regione Veneto costituisce uno dei primi esempi in Italia di adattamento dei percorsi assistenziali agli effettivi bisogni rilevati delle persone con epilessia e può rappresentare uno dei modelli di riferimento per l'elaborazione dei PDTA in altre regioni e contesti territoriali.

Bibliografia

1. *DDR n.11 del 26/04/2021 Regione Veneto*

Utilizzo del Machine Learning per predire la risposta alla terapia con Levetiracetam nell'Epilessia del lobo Temporale

L. Ricci¹, P. Croce², P. Pulitano³, M. Boscarino¹, F. Zappasodi^{2,4}, J. Lanzone^{5,6}, F. Narducci¹, O. Mecarelli³, V. Di Lazzaro¹, M. Tombini¹, G. Assenza¹

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

² Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, Chieti

³ Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università di Roma "La Sapienza"

⁴ Institute for Advanced Biomedical Technologies (ITAB), Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, Chieti

⁵ Unità di Riabilitazione, Ospedale FERB Onlus, Trescore Balneario

⁶ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo di questo studio è determinare il potere predittivo per libertà da crisi dell'EEG a 19 canali, misurato sia prima che dopo tre mesi dall'inizio della terapia con Levetiracetam (LEV), in una coorte di pazienti con nuova diagnosi di epilessia del lobo temporale (ELT) utilizzando un approccio machine-learning.

Sono stati esaminati trentadue individui con ELT. Abbiamo dicotomizzato l'outcome clinico in libero da crisi (LC) e non libero da crisi (NLC) dopo due anni dall'inizio della terapia con LEV. Il power spectrum density (PSD) dell'EEG in diverse bande di frequenza (da delta a beta) è stato confrontato tra pazienti LC e NLC utilizzando l'EEG di base (T₀) e l'EEG dopo tre mesi di terapia con LEV (T₁). Abbiamo utilizzato un'analisi partial least square (PLS) per testare e convalidare la previsione dell'outcome clinico (libertà da crisi).

Abbiamo estratto un totale di 152 features dalle registrazioni EEG. Considerando solo le caratteristiche calcolate a T₁, il modello di machine-learning ha ottenuto un potere predittivo per libertà da crisi dopo terapia con LEV con area under the curve (AUC) pari a 0,75. Utilizzando sia le caratteristiche T₀ che T₁, è stato ottenuto un AUC=0,8.

Questo studio fornisce una "proof of concept" di utilizzo del machine-learning per prevedere la risposta clinica ai farmaci anticrisi nelle persone affette da epilessia. Studi futuri potranno trarre vantaggio dalla pipeline proposta in questo studio al fine di sviluppare un modello che sia in grado di abbinare ciascun paziente al farmaco anticrisi più efficace.

Efficacia e tollerabilità di Cannabidiolo+Fenfluramina nella Sindrome di Dravet: risultati dalla pratica clinica

A. Riva¹, A. Pisati¹, E. Amadori¹, Á. Aledo-Serrano², M. Pringsheim³, S. Rath³, A. Gil-Nagel Rein², G. Kluger³, P. Striano¹, a nome del NETRE Consortium

¹ *Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia*

² *Epilepsy Program, Neurology Department, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain*

³ *Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schoen Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Germany*

Nuovi farmaci sono stati proposti come seconda linea nella Sindrome di Dravet (SD). Il cannabidiolo (CBD) ha dimostrato proprietà antiepilettiche senza effetti psicoattivi (1); mentre la Fenfluramina (FEN), farmaco anoressizzante, è stata riproposta per il suo effetto antiepilettico (2). Tuttavia, non esistono dati sulla loro combinazione. Abbiamo valutato efficacia e tollerabilità del trattamento CBD+FEN in pazienti con SD.

Bambini con SD hanno ricevuto trattamento aggiuntivo con CBD e FEN fino ad un massimo di 24 mg/kg/die e 0.6 mg/kg/die. L'outcome sulle crisi è stato valutato come percentuale di pazienti con riduzione $\geq 50\%$ o $\geq 25 < 50\%$. I dati clinici, i farmaci concomitanti, e gli EEGs sono stati registrati al baseline e durante lo studio. Attenzione e partecipazione ambientale sono state valutate attraverso un questionario amministrato al caregiver.

5 pazienti con età media 8.4 anni (range, 2.5-14) sono stati arruolati. La media del follow up è stata di 2.8 anni. Al baseline, la frequenza settimanale mediana delle crisi era di 2.6 (range, 1-7). 4/5 (80%) pazienti hanno riportato una riduzione delle crisi del 75% e uno è diventato seizure-free. È stata osservata una riduzione della necessità della terapia al bisogno ed un aumento dei giorni liberi da crisi. 3/5 (60%) pazienti hanno riportato un miglioramento della concentrazione. In 1 caso si sono verificati effetti collaterali (irritabilità e tics facciali).

La combinazione CBD+FEN è efficace nel determinare una riduzione del numero delle crisi ed un miglioramento della qualità di vita, associandosi ad effetti collaterali rari e lievi.

Bibliografia

1. *Iannone L.F., Arena G., Battaglia D., et al. Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. Front Neurol. 2021 May 20;12:673135. doi: 10.3389/fneur.2021.673135.*
2. *Lieven L., Sullivan J., Knupp K., et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0.*

Studio retrospettivo su una coorte di donne con Epilessia in gravidanza: quali fattori predittivi di peggioramento delle crisi?

A. Alicino¹, G. Boero², G. Falcicchio¹, F. Negri¹, T. Francavilla¹, M. Trojano¹, A. La Neve¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e organi di Senso, Università degli studi di Bari "A. Moro"

² Struttura Complessa di Neurologia- Ospedale SS. Annunziata, Taranto

Gestire la gravidanza delle donne con epilessia (DCE) è complesso per la necessità di bilanciarerischio di ricorrenza crisi consalute fetale^{1,2}. Obiettivo del nostro studio è individuare i fattori di rischio della ricorrenza di crisi.

Analisi retrospettiva di 113 gravidanze in DCE afferite nel periodo 2014-2021 presso il nostro Centro.

Età mediana 33 anni (IQR 30-36); Epilessia Focale 61,1% Generalizzata 23,0%, Indeterminata 15,9%. Gravidanze programmate 46,9%. 70 (62%) donne erano seizure-free. Il 66,4% era in monoterapia. I farmaci più utilizzati erano lamotrigina (17), levetiracetam (33) e carbamazepina (36); i livelli plasmatici di levetiracetam (II e III trimestre) e lamotrigina (I e II trimestre) hanno mostrato riduzione statisticamente-significativa. Le gravidanze con follow-up completo (100) sono esitate: 10 in aborti indotti o spontanei e 90 in nati vivi; 11 neonati presentavano parametri anormali alla nascita/anomalie dello sviluppo. 8 gravidanze sono in corso e 5 sono perse al follow-up per cambio di residenza. Delle gravidanze a termine, 24 (24%) hanno presentato peggioramento delle crisi, di cui il 70% con gravidanza non programmata ($p=0.014$). Non programmare la gravidanza è risultato una variabile indipendente del rischio di peggioramento delle crisi (OR 2.91, CI 95%: 1,009-8.39). Solo il 10% delle donne seizure free hanno presentato recrudescenza delle crisi (71,4% con gravidanza non programmata); 1 in carbamazepina, 3 in levetiracetam, 1 oxcarbazepina, 1 topiramato, 1 senza terapia.

Non pianificare la gravidanza si è confermato essere un importante fattore di rischio indipendente di peggioramento delle crisi nella nostra popolazione.

Bibliografia

1. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1621-
2. CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2022;28(1, NEUROLOGY OF PREGNANCY):34 - 54.

Stato epilettico super-refrattario dopo arresto cardiaco: trattamento aggressivo guidato dagli indicatori prognostici multi-modali (SUPER-CAT)

S. Beretta¹, A. Coppo¹, S. Diamanti¹, A. Stabile¹, L. Tinti¹, J.C. DiFrancesco¹, E. Sulmina¹, D. Carone¹, C.
Zanchi¹, G. Padovano¹, S. Meletti², G. Giovannini², A. Marudi², M. Ferlisi³, P. Zanatta³, C. Allegri³, M.
Casartelli Liviero³, E. Bianchi⁴, G. Bogliun¹, E. Beghi⁴, C. Ferrarese¹, L. Avalli¹

¹ Centro Epilessia, S.C. Neurologia, e Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Università di Milano Bicocca

² Centro Epilessia, S.C. Neurologia, e Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

³ Centro Epilessia, S.C. Neurologia, e Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona

⁴ Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Lo scopo dello studio SUPER-CAT è valutare l'efficacia e la sicurezza di una doppia terapia antiglutamatergica standardizzata, rispetto ad altre terapie antiepilettiche e anestetiche, nello stato epilettico super-refrattario post-anossico in pazienti con indicatori prognostici multi-modali favorevoli.

Questo studio retrospettivo di coorte ha incluso 48 pazienti post-arresto cardiaco in coma con stato epilettico super-refrattario e ≤ 2 indicatori prognostici neurologici sfavorevoli. I pazienti trattati con uno schema standardizzato di doppia terapia antiglutamatergica (n = 26; ketamina 1.5-7.5 mg/kg/ora per 3 giorni + perampanel 12 mg/giorno per 5 giorni seguito da graduale riduzione) sono stati confrontati con pazienti trattati con qualsiasi altro trattamento non-antiglutamatergico, non standardizzato (n = 22). L'outcome primario è stato la risoluzione dello stato epilettico durante la degenza. Gli outcome secondari sono stati la mortalità intraospedaliera e il risveglio prima della dimissione fino all'esecuzione di comandi.

La proporzione di pazienti con risoluzione dello stato epilettico è stato dell'81% nel gruppo con terapia antiglutamatergica rispetto al 41% nel gruppo di terapia non-antiglutamatergica (differenza assoluta 40%; OR 4,3; p=0,005). La mortalità intraospedaliera è stata del 15% nel gruppo di terapia anti-glutamatergica rispetto al 64% nel gruppo di terapia non-antiglutamatergica (differenza assoluta 49%; OR 0,1; p=0,0025). Un risveglio prima della dimissione è stato raggiunto dal 46% dei pazienti nel gruppo di terapia antiglutamatergica rispetto al 32% nel gruppo di trattamento non-antiglutamatergico (differenza assoluta 14%; OR 1,8; p=0,237).

Una doppia terapia antiglutamatergica standardizzata è un'opzione terapeutica promettente in pazienti selezionati con stato epilettico super-refrattario post-anossico.

Incidenza di apnea ictale in pazienti con crisi focali e generalizzate sottoposti a monitoraggio Video-EEG prolungato

E. Micalizzi^{1,2}, A. Ballerini³, A.E. Vaudano^{1,3}, G. Giovannini^{1,3}, G. Turchi¹, M.C. Cioclu^{1,3}, L. Giunta¹, S. Meletti^{1,3}

¹ *UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena*

² *Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia*

³ *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia*

Modificazioni respiratorie peri-critiche sono state descritte sia in crisi generalizzate che focali, soprattutto del lobo temporale. In letteratura, il riconoscimento di alterazioni respiratorie ictali ha acquisito rilevanza anche in relazione al rischio di SUDEP (“sudden unexpected death in epilepsy”). Questo studio si propone di valutare l’incidenza di apnea ictale (IA) e relativa ipossiemia in una popolazione di pazienti con epilessia ricoverati presso la ‘epilepsy monitoring unit’ dell’Ospedale Civile di Baggiovara (Modena).

Sono stati raccolti e analizzati i dati elettroclinici di pazienti consecutivi sottoposti a monitoraggio prolungato video-EEG con poligrafia cardiorespiratoria da aprile 2020 a febbraio 2022.

Sono state registrate 552 crisi in 63 pazienti (età 12-67), con occorrenza di IA in 57/162 (35.2%) crisi in 16/63 (25.4%) pazienti. L’epilessia del lobo temporale è risultata più frequentemente associata a IA ($p=.01$). Tuttavia, un’apnea ictale è stata osservata anche in tre pazienti affetti da encefalopatia epilettica in corso di crisi generalizzate toniche, suggerendo una natura ostruttiva del fenomeno apnoico in questi casi. La durata dell’apnea è risultata significativamente associata con un’età d’esordio maggiore ($p<.001$), con le crisi in veglia ($p=.012$) ed è risultata correlare con la gravità dell’ipossiemia ictale. Una riduzione di SpO₂ è stata registrata in 25/57 (43.9%) crisi (durata 4-87 secondi; media=5.32±15.5). Infine, l’apnea è risultata più frequente nelle crisi focali con alterazione della consapevolezza ($p<.001$).

L’apnea ictale è un fenomeno clinico frequente che andrebbe ricercato in tutti i pazienti con epilessia, anche in ragione della possibile relazione con un aumentato rischio di SUDEP.

Bibliografia

1. *Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, ... Lhatoo SD. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. Epilepsia 2018;59(3):573–582.*
2. *Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: Analysis of incidence, severity and risk factors. Brain 2008;131(12):3239–3245.*
3. *Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Loparo K, Sainju RK, ... Lhatoo SD. Incidence, Recurrence, and Risk Factors for Peri-ictal Central Apnea and Sudden Unexpected Death in Epilepsy. Frontiers in Neurology 2019;10:166.*

Rischio di ospedalizzazione e morte per COVID-19 in persone con epilessia: la coorte EpiLink, Bologna

L. Muccioli¹, C. Zenesini², L. Taruffi¹, L. Licchetta², B. Mostacci², L. Di Vito², E. Pasini², L. Volpi², P. Riguzzi², L. Ferri¹, F. Baccari², F. Nonino², R. Michelucci², P. Tinuper^{1,2}, L. Vignatelli², F. Bisulli^{1,2}

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

2 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

I dati riguardo gli esiti del COVID-19 nelle persone con epilessia (PcE) sono scarsi.¹ L'obiettivo del presente studio è analizzare il rischio di ospedalizzazione e morte per COVID-19 in una coorte di PcE nel periodo 01.03.2020-30.10.2021.

Studio di coorte storica (EpiLink Bologna), confrontando PcE adulte con almeno una visita ambulatoriale nel 2018/2019 presso il nostro centro epilessia, suddivisi in persone con epilessia focale (PEF), persone con epilessia generalizzata idiopatica (PEGI) e persone con encefalopatia epilettica e/o dello sviluppo (PEE), ed una coorte di controlli (rapporto 1:10) appaiati per età, sesso, comorbidità, residenti nell'ASL di Bologna. I dati clinici sono stati collegati con database amministrativi.

Entrambe le coorti (PcE: 1576 soggetti, 1128 PEF, 267 PEGI, 148 PEE, 32 altri; controlli: 15326 soggetti) erano composte dal 52% di femmine, con età media 50 anni (DS 18). I ricoveri per COVID-19 sono stati 49 (3.1%) nelle PcE e 225 (1.5%) nei controlli, con un HR nelle PcE di 2.0 (IC95%: 1.4-2.7). I sottogruppi a rischio più alto erano le PEF (HR 1.9; IC95%: 1.3-2.8) e PEE (HR 3.9; IC95%: 1.7-8.7), mentre le PEGI avevano un rischio simile ai controlli. Il rischio di morte a due mesi era del 18% in entrambe le coorti.

Durante i primi due picchi epidemici a Bologna, le PcE (ed in particolare PEF e PEE) hanno avuto un rischio di ricovero per COVID-19 raddoppiato rispetto ad una popolazione di controllo. Al contrario, l'epilessia non ha rappresentato un fattore di rischio per morte COVID-19-relata.

Bibliografia

- 1. Siahaan YMT, Ketaren RJ, Hartoyo V, Hariyanto TI. Epilepsy and the risk of severe coronavirus disease 2019 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Epilepsy Behav. 2021;125:108437Riferimenti*

Incidenza dell'epilessia nei pazienti con demenza in Umbria: studio di popolazione basato su dati sanitari amministrativi

E. Nardi Cesarini^{1,2}, P. Eusebi³, M. Romoli¹⁻⁴, P. Casucci³, M. De Giorgi³, D. Franchini³, C. Calvello¹, L. Parnetti¹, C. Costa¹

¹ *Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S.M. Misericordia, Perugia*

² *UOC Neurologia, Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano-Pesaro*

³ *Servizio sanitario, Ente Sanitario Regionale dell'Umbria, Perugia*

⁴ *Divisione di Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "Maurizio Bufalini", Cesena*

La demenza e le patologie neurodegenerative rappresentano il 10-20% dei casi di epilessia ad esordio tardivo (LOE)¹. La prevalenza di epilessia nei pazienti con demenza è stimata tra lo 0,5% e il 64%. L'obiettivo di questo studio è stato quello di definire, tramite i database sanitari della regione Umbria, le caratteristiche principali dell'epilessia nei pazienti con demenza e valutarne l'incidenza.

La popolazione dello studio, costituita da pazienti con diagnosi di demenza nella Regione Umbria dal 01/01/2013 al 31/12/2017, è stata identificata dai database sanitari attraverso i codici ICD-9-CM². La diagnosi di epilessia, seguendo lo studio di Franchi et al³, è stata ricavata dalla prescrizione di un EEG e di almeno un farmaco antiepilettico con un'accuratezza del 94,8%.

Sono stati selezionati 7314 casi incidenti di demenza; di questi il 65% presentava sesso femminile e il 57% un'età \geq 80 anni. Al 2018, sono stati identificati 148 pazienti con epilessia. L'incidenza cumulativa di epilessia dopo un anno dalla diagnosi di demenza risultava del 1.45% e del 1.96% dopo tre anni. Secondo i modelli di regressione Cox multivariata la demenza (HR=4.58), il sesso femminile (HR=1.35) e un'età minore alla diagnosi di demenza (HR=1.03) sono fattori associati al rischio di comparsa di epilessia. I farmaci anti-crisi più utilizzati sono risultati il levetiracetam (32.4%) e l'acido valproico (31%).

Questo è il primo studio sull'incidenza dell'epilessia nei pazienti con demenza in Italia utilizzando i database sanitari amministrativi. La demenza è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di epilessia.

Bibliografia

1. *Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. Lancet 2020*
2. *Cozzolino F, Abraha I, Orso M, Mengoni A, Cerasa MF, Eusebi P, et al. Protocol for validating cardiovascular and cerebrovascular ICD-9-CM codes in healthcare administrative databases: The Umbria Data Value Project. BMJ Open. 2017*
3. *Franchi C, Giussani G, Messina P, Montesano M, Romi S, Nobili A, et al. Validation of healthcare administrative data for the diagnosis of epilepsy. J Epidemiol Community Health. 2013*

Ruolo della neuroinfiammazione e della neurodegenerazione nella Sclerosi Tuberosa: profilo di biomarcatori plasmatici in una coorte di pazienti adulti

B. Orlando¹, E. Cerulli Irelli¹, A. Morano¹, EM. Salamone¹, MS. Borioni¹, V. Manzini², E. Moliterni³, AT. Giallonardo¹, S. Giustini⁴, M. D'Onofrio⁵, P. Piscopo², C. Di Bonaventura¹

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

² Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³ Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e maxillo-facciale, La Sapienza Università di Roma, Roma

⁴ Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, La Sapienza Università di Roma, Roma

⁵ European Brain Research Institute, EBRI, Roma

La Sclerosi Tuberosa (TSC) è una facomatosi a trasmissione autosomico-dominante secondaria all'iperattivazione del complesso mTOR¹. Recenti evidenze sostengono un possibile overlap clinico della TSC con alcune malattie neurodegenerative tau-relate^{2,3}. In questo studio ci proponiamo di valutare diversi biomarcatori di neurodegenerazione e neuroinfiammazione nei pazienti con TSC e la loro correlazione con distinti sottotipi clinici.

Sono stati arruolati 31 pazienti con diagnosi di TSC afferenti al Policlinico Umberto I di Roma. È stato eseguito il dosaggio plasmatico di diversi biomarcatori (NfL, pTau181, tTau, GFAP, Aβ40 e Aβ42) attraverso l'innovativa metodica del Quanterix-SIMOA e i risultati sono stati paragonati ad un gruppo di controlli sani (n=37) appaiati per sesso ed età.

Una differenza statisticamente significativa è stata osservata per le concentrazioni di NfL (p=0.017) e GFAP (p<0.001), mentre non sono state riscontrate differenze per pTau-181 (p=0.081), tTau (p= 0.180), Aβ40 (p=0.057) e Aβ42 (p=0.056). GFAP risultava inoltre essere fortemente correlata alla severità del profilo neuropsichiatrico in termini di disabilità intellettiva severa (p=0.04), disturbo dello spettro autistico (p=0.008) e spasmi epilettici in età infantile (p=0.003). In analisi multivariata, le concentrazioni di GFAP predicavano in maniera più accurata la severità del fenotipo neuropsichiatrico rispetto al quadro radiologico.

Il nostro studio ha identificato dei biomarcatori plasmatici innovativi di coinvolgimento neuropsichiatrico nei pazienti con TSC. In particolare, le concentrazioni di GFAP mostravano una forte associazione con la severità del fenotipo neurologico, confermando da un punto di vista traslazionale la rilevanza della patologia astrocitaria nella patogenesi delle manifestazioni neuropsichiatriche della TSC.

Bibliografia

1. Jentarra GM, Rice SG, Olfers S, Saffan D, Narayanan V. Evidence for population variation in TSC1 and TSC2 gene expression. *BMC Med Genet.* 2011 Feb 23;12:29. doi: 10.1186/1471-2350-12-29. PMID: 21345208; PMCID: PMC3051885.
2. Liu AJ, Staffaroni AM, Rojas-Martinez JC, Olney NT, Alquezar-Burillo C, Ljubenkova PA, La Joie R, Fong JC, Taylor J, Karydas A, Ramos EM, Coppola G, Boxer AL, Rabinovici GD, Miller BL, Kao AW. Association of Cognitive and Behavioral Features Between Adults With Tuberous Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurol.* 2020 Mar 1;77(3):358-366. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4284. PMID: 31860018; PMCID: PMC6990672.
3. Liu AJ, Lusk JB, Ervin J, Burke J, O'Brien R, Wang SJ. Tuberous sclerosis complex is a novel, amyloid-independent tauopathy associated with elevated phosphorylated 3R/4R tau aggregation. *Acta Neuropathol Commun.* 2022 Mar 3;10(1):27. doi: 10.1186/s40478-022-01330-x. PMID: 35241183.

Comunicazioni Libere

***EPILETTOLOGIA
IN ETÀ EVOLUTIVA
E ASPETTI GENETICI***

Crisi epilettiche ed epilessia in pazienti con Stroke Ischemico Arterioso Neonatale: risultati preliminari dal Registro Italiano Trombosi Infantile

M. Conti, JN. Pin, A. Rosati, T. Foiadelli, MF. Pelizza, A. Palmieri, D. Gentile, A. Falcone, S. Bugin, E. Chiodin, E. Ballardini, C. Zambelloni, F. Asta, C. Colonna, G. Chirico, G. Visintin, G. Spanedda, F. Greco, M. Soffiati, M. Radicioni, E. Fortunato, S. Casellato, S. Sotgiu, N. Specchio, L. De Palma, S. Ellero, G. Timpani, V. Matera, N. Doglioni, V. Paoletti, P. Freschi, P. Saracco, P. Lo Tartaro Meragliotta, R. Bottino, R. Alessandroni, A. Janes, L. Baggio, V. Arena, A. Iodice, M. Gaffuri, M. Magarotto, M. Lombardini, D. Farinasso, R. Bagna, D. Gregori, G. Lorenzoni, A. Francavilla, M. Martinato, E. Cavaliere, S. Sebellin, M. Nosadini, I. Guidotti, A. Suppiej, M. Luciani, P. Simioni, S. Sartori e tutto il Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantile

Gruppo Italiano per il Registro Trombosi Infantile

L'epilessia è una delle conseguenze più morbose dello Stroke Ischemico Arterioso Neonatale (NAIS) ma l'incidenza ed i fattori di rischio non sono stati chiaramente identificati.

Lo scopo dello studio è caratterizzare le crisi epilettiche in acuto e post-neonatali in pazienti con NAIS. Metodi: abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e neuroradiologiche di 142 pazienti con NAIS, arruolati dal 2016 al 2021 in 33 centri italiani, attraverso il Registro Italiano Trombosi Infantile (RITI). Le crisi epilettiche sono state valutate con due schede aggiuntive, integrate nel registro.

Lo sviluppo psicomotorio è stato analizzato prospettivamente, all'ultimo follow-up. Risultati: le crisi epilettiche sono la manifestazione clinica principale del NAIS (80%); il 72% ha assunto un singolo farmaco (97% Fenobarbital). Le lesioni cerebrali, le anomalie EEG critiche ed intercritiche sono spesso sinistre, focali e multifocali. L'epilessia è stata diagnosticata all'età media di 2.9 anni in 7 di 62 pazienti per cui il dato è disponibile (11%). Tutti i pazienti hanno avuto crisi focali motorie, prevalentemente farmacoresponsive a politerapia; il 71% aveva avuto crisi epilettiche come manifestazione clinica del NAIS. Al follow-up di 2.8 anni, lo sviluppo psicomotorio è risultato normale nel 76% dell'intero campione (n=95) e perlopiù anormale nei pazienti con epilessia (PSOM score ≥ 2 in 57%).

Questo è il primo studio multicentrico italiano sulle crisi epilettiche in acuto e post-neonatali in una coorte generale di pazienti con NAIS. L'inclusione nel RITI della scheda sull'epilessia e la sua compilazione per tutti i pazienti arruolati consentiranno di consolidare i risultati preliminari.

Bibliografia

- Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke. Brain Dev. Jan 2016;38(1):27-31. doi:10.1016/j.braindev.2015.05.010*
- Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. Pediatrics. May 2015;135(5):e1220-8. doi:10.1542/peds.2014-1520*
- Billinghurst LL, Beslow LA, Abend NS, et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. Neurology. Feb 14 2017;88(7):630-637. doi:10.1212/wnl.0000000000003603*

Sindrome degli spasmi infantili: yield diagnostico, esperienza di un singolo centro e prospettive future

I. Cursio, S. Matricardi, E. Cesaroni, S. Siliquini, S. Cappanera, C. Marini

S.O.D. Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

La Sindrome degli spasmi infantili (SIs) è associata alla presenza di spasmi epilettici (SE) ed ha una eziologia, acquisita e genetica eterogena nota solo nel 40% dei pazienti. Lo scopo del presente studio è quello di valutare lo yield diagnostico per tale sindrome.

Studio retrospettivo eziologico, farmacologico e prognostico di pazienti con SIs, suddivisi in due categorie 1) SIs con/senza ipsaritmia con solo SE; 2) SIs "plus" con/senza anomalie strutturali, con SE preceduti o associate ad altri tipi di crisi.

Arruolati 53 pazienti (26M,27F); età media all'esordio degli SE di 6 mesi (IQR 5-7; range 1-4), eziologia nota nel 43%. Il gruppo 1 comprende 24 pazienti (15 con ipsaritmia), di cui il 16,6% con eziologia nota (2 genetica, 2 strutturale). 22 pazienti sono stati trattati con ormone adrenocorticotropo (ACTH). Il gruppo 2 comprende 29 pazienti (17 con anomalie strutturali), di cui il 65.5% con eziologia nota (11 genetica, 8 strutturale). 21 pazienti sono stati trattati con ACTH, associato ad altri farmaci antiepilettici. 24 pazienti hanno sviluppato una encefalopatia epilettica e di sviluppo. Globalmente, all'ultimo controllo, 21 pazienti risultavano liberi da crisi, 44 pazienti presentavano ritardo dello sviluppo.

L'eziologia genetica della SIs risulta sottodiagnosticata nella maggior parte dei casi. Nei pazienti che presentano unicamente SE, la capacità diagnostica è inferiore al 20%. Le tecniche di sequenziamento dell'esoma potrebbero contribuire ad aumentare lo yield diagnostico. Inoltre, l'identificazione di endofenotipi e di specifici bio-marcatore potrebbe portare all'identificazione di gruppi più omogenei di pazienti con migliore correlazione genotipo-fenotipo.

Bibliografia

- 1. JP Osborne, S W Edwards, FD Alber et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) Epilepsia 2019 Sep;60(9):1861-1869.*
- 2. AM Muir, CT Myers, NT Nguyen et al. Genetic heterogeneity in infantile spasms. Epilepsy Res. 2019 Oct;156:106181*
- 3. A T Berg, S Chakravorty, S Koh et al. Why West? Comparisons of clinical, genetic and molecular features of infants with and without spasms PLoS One. 2018 Mar 8;13(3):e0193599.*

Le convulsioni neonatali: studio osservazionale retrospettivo basato sulla nuova classificazione ILAE

P. De Liso¹, B. Martinucci², F. Campi³, A. Dotta³, LM. Piscitello¹, F. Vigevano¹

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

² *Dipartimento Medicina dei Sistemi, Azienda Ospedaliera Universitaria Tor Vergata, Dipartimento Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

³ *Dipartimento di Neonatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

Le convulsioni sono l'emergenza neurologica più comune in epoca neonatale. La maggior parte delle crisi sono sintomatiche di insulto cerebrale acuto; più rare le eziologie remote, genetiche o malformative. Scopo dello studio è verificare la validità della nuova classificazione ILAE¹, in una coorte di pazienti. E' stata valutata anche una possibile correlazione tra semeiologia ed eziologia

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo su tutti i neonati con crisi confermate tramite video EEG, tra gennaio 2015 e agosto 2021. 886 neonati (494M) hanno necessitato di una valutazione neurologica in TIN e l'11,6% (103/886,60M) ha presentato convulsioni. Abbiamo analizzato i dati di anamnesi perinatale, la diagnosi primaria, l'età di esordio, la semiologia delle crisi epilettiche e le caratteristiche dell'EEG, applicando l'ultima classificazione ILAE per le crisi neonatali.

38 (20M) neonati avevano convulsioni registrate con video-EEG. Età media all'esordio 7,8 giorni (1-28 giorni±9,3DS); età gestazionale media 38,6 settimane (33,5-41,2 settimane). Le eziologie più frequenti erano HIE (17), stroke (7) e DEE (4). Abbiamo registrato 491 convulsioni singole e 6 Stati Epilettici. 217 convulsioni erano elettrografiche, dovute a HIE in 14 pazienti. 22 soggetti presentavano crisi elettrocliniche, in 11 di tipo clonico, da eziologie acute. Le crisi toniche prevalevano nei pazienti con DEE.

La nuova classificazione ILAE sembra essere completa; è stato possibile includere tutti i pazienti in una categoria specifica. A questa età, una classificazione basata sulle caratteristiche cliniche predominanti, senza distinzione tra focali e generalizzate, permette una migliore definizione del fenotipo e una possibile correlazione con l'eziologia, favorendo una precoce terapia di precisione.

Bibliografia

1. *Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM et al. The ILAE classification of seizures and epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia. 2021 Mar;62(3):615-628.*

Stato Mioclonico in Encefalopatie Non Progressive (SMENP): studio longitudinale di 55 pazienti

T. Lo Barco¹, D. Zini^{1,2}, J. Proietti¹, E. Fontana¹, E. Fiorini¹, G. Cantalupo^{1,3}, B. Dalla Bernardina^{1,3}, F. Darra^{1,3}

¹ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - Verona

² PhD Program Clinical and Experimental Medicine – Università di Modena e Reggio Emilia - Modena

³ CREP – Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica – Verona

Lo SMENP è una encefalopatia epilettica caratterizzata dalla ricorrenza di mioclonie multifocali erratiche, a tratti ritmiche e diffuse, spesso assenze atipiche, correlati all'EEG ad attività delta-theta monomorfa subcontinua, con conseguente deterioramento cognitivo.¹ Riportiamo lo studio elettroclinico di 55 pazienti con SMENP seguiti longitudinalmente per un periodo medio di 11 anni.

Per tutti i pazienti (n=55) abbiamo analizzato: quadro neurologico, caratteristiche ed eziologia dell'epilessia, quadro neuroradiologico, età di comparsa e caratteristiche elettrocliniche dello SMENP. Per i pazienti con età superiore a 6 anni all'ultimo follow-up (n=39), sono stati analizzati inoltre: andamento dello SMENP, outcome neurologico ed epilettologico all'ultimo controllo.

Sulla base delle caratteristiche elettrocliniche dello SMENP,² abbiamo suddiviso i pazienti in 3 gruppi. 1° gruppo: SMENP con mioclono positivo; 2° gruppo: SMENP con mioclono negativo preminente e componente distonica associata; 3° gruppo: SMENP con progressivo deterioramento del quadro elettroclinico.

38 pazienti hanno una eziologia genetica: 24 appartengono al 1° gruppo (S.di Angelman, S.di Wolf-Hirschhorn, delezione 5q14.3, duplicazione 17q12), 6 al 2° gruppo (*CDKL5*, *ARV1*, *KCNB1*, *KCNQ2*, delezione 14q12), 8 al 3° gruppo (S.di Angelman, *SCN8A*). 2 pazienti hanno un'epilessia secondaria ad esiti di sofferenza pre-perinatale (1° e 2° gruppo). 15 hanno un'eziologia sconosciuta: 4 appartengono al 1° gruppo (RM-), 6 al 2° gruppo (RM+in 3), 5 al 3° gruppo (RM+in 1).

I pazienti appartenenti al 1° gruppo presentano un miglior outcome riguardo a decorso dello SM, regressione motoria e persistenza delle crisi.

Questo studio contribuisce a caratterizzare ulteriormente lo SMENP, spesso misdiagnosticato. Considerando l'impatto prognostico sfavorevole, lo SMENP deve essere riconosciuto precocemente al fine di introdurre un corretto trattamento³ ed uno stretto monitoraggio clinico.

Bibliografia

1. Dalla Bernardina B, Trevisan C, Bondavalli S, et al. Une forme particulière d'pilepsies myoclonique chez des enfants porteurs d'encéphalopathie fixe. *Boll Lega It Epil* 1980; 29-30:183-7.
2. Elia M. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: an update. *Epilepsia*. 2009 May;50 Suppl 5:41-4.
3. Caraballo R, Darra F, Reyes G, Armeno M, Cresta A, Mestre G, Bernardina BD. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure*. 2017 Oct;51:1-5

Epilessia come sequela di encefalite autoimmune con esordio NORSE

S. Matricardi¹, S. Casciato², F. Deleo³, E. Freri⁴, A. Stabile³, S. Meletti⁵, G. Giovannini⁵, E. Zucch⁵, S. Mariott⁶, S. Bozzetti⁶, S. Ferrari⁶, S. Sartori⁷, M. Nosadini⁷, E. Cesaroni¹, C. Marini¹, C. Di Bonaventura⁸, G. Di Gennaro², A. Gambardella⁹, L. Zuliani¹⁰, M. Zoccarato¹¹, E. Pasini¹², R. Michelucci¹², A. Vogrig¹³, G. Pauletto¹³, V. Belcastro¹⁴, L. Zinno¹⁵, C. Liguori¹⁶, A. Ferretti¹⁷, ME Santarone¹⁷, L. Fusco¹⁷, T. Granata⁴, F. Villani¹⁸, Gruppo di Studio Epilessie Disimmuni

¹Child Neurology and Psychiatry Unit, Children's Hospital "G. Salesi", Ospedali Riuniti Ancona; ²IRCCS Neuromed, Pozzilli; ³Epilepsy Unit, Foundation IRCCS Carlo Besta Neurological Institute, Milan; ⁴Department of Pediatric Neuroscience, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan; ⁵Dept of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio-Emilia; ⁶Neurology Unit, Department of Neurosciences, Biomedicine, and Movement Sciences, University of Verona; ⁷Paediatric Neurology and Neurophysiology Unit, Department of Women's and Children's Health, University Hospital of Padova; ⁸Epilepsy Unit, Department of Human Neurosciences, Sapienza, University of Rome; ⁹Institute of Neurology, Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University of Catanzaro; ¹⁰Department of Neurology, Ospedale San Bortolo, Azienda ULSS8 Berica, Vicenza; ¹¹Neurology Unit O.S.A. - Azienda Ospedale Università Padova; ¹²IRCCS - Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Unit of Neurology, Bologna; ¹³Department of Neurosciences, Santa Maria della Misericordia University Hospital, Udine; ¹⁴Neurology Unit, Maggiore Hospital, Lodi; ¹⁵Neurology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Parma; ¹⁶Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome; ¹⁷Department of Neuroscience, Children's Hospital Bambino Gesù, Rome; ¹⁸Division of Clinical Neurophysiology and Epilepsy Centre, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Il NORSE può essere la presentazione clinica di una encefalite autoimmune (EA) in circa la metà dei casi¹. Questo studio ha lo scopo di valutare i fattori di rischio di epilessia, quale esito di una EA definita o probabile esordita con NORSE.

Studio multicentrico osservazionale retrospettivo in cui sono stati arruolati pazienti con EA definita o probabile² con NORSE quale sintomo di presentazione.

Sono stati arruolati 79 pazienti (37 bambini, 42 adulti), seguiti per 36 mesi (range:12-120). L'epilessia era presente nel 60.76% al follow-up terminale, con una prevalenza nei pazienti sieronegativi ($p=0.02$). Pazienti con anticorpi di superficie presentavano libertà da crisi al termine del follow-up ($p=0.007$). Il trattamento immunomodulante precoce si associava a outcome più favorevole con libertà da crisi ($p=0.003$), mentre un maggior numero di trattamenti anticrisi correlava con un maggior sviluppo di epilessia ($p=0.001$). I pazienti non responsivi alla immunoterapia presentavano più frequentemente epilessia quale esito ($p<0.001$).

All'analisi multivariata, fattori di rischio indipendenti per epilessia sono risultati un maggior numero di trattamenti anticrisi utilizzati prima della terapia immunomodulante ($p=0.005$) e un maggiore intervallo di tempo dall'esordio del NORSE alla istituzione della immunoterapia ($p=0.02$).

L'epilessia è una frequente sequela di EA definita o probabile, manifestandosi nel 43.73% dei casi³. La presentazione clinica con NORSE è di per sé un fattore prognostico negativo con rischio di epilessia in circa due-terzi dei casi. Una precoce identificazione dell'eziologia dello SE e la pronta istituzione della terapia immunomodulante si associa a un outcome più favorevole.

Bibliografia

1. Lattanzi et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 2022;29(2):626-647.
2. Graus et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404.
3. Matricardi et al., *Epileptic phenotypes in autoimmune encephalitis: from acute symptomatic seizures to autoimmune-associated epilepsy*. 2022; Submitted.

La WISC-IV nell'epilessia autolimitantesi a parossismi centrottemporali (SLECTS)

MP. Zanaboni^{1,+}, L. Pasca^{1,2,+}, SM. Bova³, M. Comini⁴, L. Giordano⁵, FF. Operto⁶, F. Ragona⁷, F. Raviglione⁸, M. Totaro^{1,2,+}, A. Vignoli⁹, V. De Giorgis^{1,2,+}, Epilepsit Study Group

¹ Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'adolescenza, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

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

³ NPI Ospedale dei bambini Vittore Buzzi, Milano

⁴ NPI Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

⁵ NPI Azienda Ospedaliera spedali civili, Brescia

⁶ NPI Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

⁷ Istituto neurologico Besta, Milano

⁸ NPI Asst Rhodense, Rho

⁹ ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

+ Membri ERN-EpiCARE

I deficit neuropsicologici sono comorbidità comuni nell'epilessia¹. Obiettivo dello studio è caratterizzare il profilo alla WISC-IV² in pazienti con epilessia autolimitantesi a parossismi centrottemporali (SLECTS) confrontati con un gruppo di controllo con sviluppo tipico.

Studio multicentrico osservazionale. La WISC-IV è stata somministrata a 180 pazienti con diagnosi di SLECTS e a 180 controlli. Sono state eseguite analisi di correlazione e di regressione per identificare i fattori clinici predittivi del profilo alla WISC-IV.

I pazienti con SLECTS hanno ottenuto un punteggio nella norma alla scala WISC-IV (QIT= 102.23), sebbene inferiore rispetto ai controlli (QIT=108.08), ad eccezione dell'indice di Ragionamento visuoperceptivo (IRP 108.80 vs 110,07 sani). I pazienti con SLECTS hanno ottenuto una percentuale maggiore di punteggi deficitari negli indici Competenza Cognitiva (9,44% vs 0,55% nei sani), Velocità di Elaborazione (4,44%, vs 0,55%), Memoria di lavoro (5% vs 0,55%), e nei subtest cifrario (16,11% vs 2,77%), disegno con i cubi (11,11%, vs 0%) e memoria di cifre (9,44% vs 2,77%). La prestazione cognitiva ha ottenuto correlazioni significative ($p < 0,05$) con: età di esordio, durata del trattamento, numero di farmaci anticrisi, % anomalie epilettiche intercritiche nel sonno NREM, comorbidità con disturbi del neurosviluppo.

I pazienti con SLECTS ottengono punteggi nella norma al test WISC-IV, tuttavia la prestazione risulta inferiore ai controlli. La capacità di ragionamento visuoperceptivo rappresenta il punto di forza mentre la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione rappresentano punti di debolezza. Tali risultati suggeriscono l'impatto dei fattori legati all'epilessia sul funzionamento cognitivo.

Bibliografia

1. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, de Saint-Martin A, Fejerman N, Guerrini R, Hamandi K, Helbig I, Ioannides AA, Kobayashi K, Lal D, Lesca G, Muhle H, Neubauer BA, Pisano T, Rudolf G, Seegmuller C, Shibata T, Smith A, Striano P, Strug LJ, Szepietowski P, Valeta T, Yoshinaga H, Koutroumanidis M. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(3):252-88.
2. Wechsler, D. (2003). WISC-IV. Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth UK Edition. Administration and Scoring Manual. Harcourt Assessment, London, UK.

Il gene STRADA e la via mTOR come modello di medicina di precisione: una case series

C. Ancora¹, CM. Bonardi², M. Nosadini¹, L. Salviati³, S. Sartori¹, I. Toldo¹, C. Boniver¹

¹ UOC Clinica Pediatrica, Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera- Università degli Studi di Padova

² Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera- Università degli Studi di Padova

³ UOC di Genetica ed Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera- Università degli Studi di Padova

Le mutazioni dei geni coinvolti nella via mTOR, che regola la proliferazione e migrazione cellulare, si associano a uno spettro di patologie caratterizzate da epilessia farmaco-resistente, disturbi del neurosviluppo e malformazioni corticali, inclusa la sclerosi tuberosa¹. La perdita di funzione del gene *STRADA*, inibitore di mTOR, è responsabile di una sindrome genetica estremamente rara, caratterizzata da polidramnios, megalencefalia, epilessia sintomatica farmaco-resistente (PMSE)². Dei 29 casi descritti in letteratura, 5 sono stati trattati precocemente con farmaci inibitori di mTOR (Sirolimus), ottenendo il controllo delle crisi epilettiche e un lieve miglioramento dal punto di vista relazionale³.

Presentiamo due pazienti con mutazioni patogenetiche *STRADA* affetti da sindrome PMSE.

Entrambi presentano esordio precoce di epilessia (5 mesi), severo ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, assenza di linguaggio, dismorfismi facciali caratteristici, anomalie scheletriche, macrocefalia, alterazioni neuroradiologiche. Il paziente 1 (10 anni) ha presentato un andamento insolitamente benigno dell'epilessia, a fronte di un grave disturbo del comportamento e del sonno. La paziente 2 (16 mesi), che presenta coinvolgimento multisistemico ed epilessia farmaco-resistente (PHT, LEV, VGB, LCS, CLB) con crisi in cluster e stati epilettici, ha ottenuto un completo controllo delle crisi dopo introduzione di Sirolimus all'età di 7 mesi.

Le mTORopatie, tra cui la sindrome PMSE, costituiscono il principale modello di applicazione della medicina di precisione in epilettologia, con significativo effetto disease-modifying.

Bibliografia

1. Moloney et al., *Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine*, *Brain Communications* 2021;
2. Puffenberger et al., *Polyhydramnios, megalencephaly and symptomatic epilepsy caused by a homozygous 7-kilobase deletion in LYK5*, *Brain*. 2007;
3. Parker et al., *Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder*. *Sci Transl Med*. 2013.

Caratteristiche elettrocliniche dell'epilessia in tre pazienti con Sindrome di Bosch-Boonstra-Schaaf

I. La Torracca¹, MG. Ruggiu¹, C. Peruzzi², E. Fontana¹, F. Darra¹, B. Dalla Bernardina³, G. Cantalupo¹

¹ U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI Verona, Verona

² S.S. di Neurofisiopatologia Pediatrica, ASST di Monza, Monza

³ Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

La Sindrome di Bosch-Boonstra-Schaaf è una patologia ultrarara causata da aploinsufficienza del gene NR2F1, caratterizzata da atrofia ottica e ritardo globale dello sviluppo. L'epilessia è presente in circa la metà dei casi ma poco descritta in letteratura. Si riportano le caratteristiche elettrocliniche di tre pazienti.

Paziente#1: 9 anni, mutazione de novo c.289C>A p.(His97Asn) di NR2F1. Dai tre mesi regressione psicomotoria. EEG all'esordio con anomalie epilettiformi focali subcontinue temporo-occipitali bilaterali (sn>dx) e crisi a minima espressività clinica, ben controllate dalla terapia con Levetiracetam; attualmente anomalie focali sul vertice, con attivazione in sonno.

Paziente#2: 3 anni, mutazione de novo c.332 A>G p.(Lys111Arg) di NR2F1. Ritardo dello sviluppo. A 45 giorni di vita esordio di crisi focali, persistite fino ai 3 mesi, poi controllate dalla terapia con Fenobarbital, Levetiracetam e Clonazepam. EEG all'esordio con anomalie epilettiformi sulle regioni centrali (sn>dx); attualmente tracciato privo di chiare anomalie parossistiche.

Paziente#3: 14 anni, microdelezione 5q15 de novo coinvolgente NR2F1. A 5 anni esordio di crisi in sonno, regredite spontaneamente; ad 11 anni comparsa di crisi focali in veglia responsive a terapia con Valproato. EEG all'esordio con anomalie epilettiformi multifocali predominanti in sede posteriore bilaterale, poi divenute prevalenti in sede centro-parieto-temporale destra, con notevole attivazione in sonno.

I tre pazienti descritti presentano fenotipi epilettologici accomunati da una variabilità età-dipendente della topografia delle anomalie epilettiformi e da una evoluzione favorevole in termini di libertà da crisi. In analogia a quanto osservato nelle forme focali autolimitanti dell'infanzia, in 2/3 pazienti si osserva un'importante attivazione delle anomalie in sonno.

Bibliografia

1. Rech ME, McCarthy JM, Chen CA, Edmond JC, Shah VS, Bosch DGM, Berry GT, Williams L, Madan-Khetarpal S, Niyazov D, Shaw-Smith C, Kovar EM, Lupo PJ, Schaaf CP. Phenotypic expansion of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome and further evidence for genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A.* 2020 Jun;182(6):1426-1437. doi: 10.1002/ajmg.a.61580. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32275123.
2. Mio C, Fogolari F, Pezzoli L, D'Elia AV, Iacone M, Damante G. Missense NR2F1 variant in monozygotic twins affected with the Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Jul;8(7):e1278. doi: 10.1002/mgg3.1278. Epub 2020 May 15. PMID: 32412696; PMCID: PMC7336747.
3. Billiet B, Amati-Bonneau P, Desquiret-Dumas V, Guehlouz K, Milea D, Gohier P, Lenaers G, Mirebeau-Prunier D, den Dunnen JT, Reynier P, Ferré M. NR2F1 database: 112 variants and 84 patients support refining the clinical synopsis of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. *Hum Mutat.* 2022 Feb;43(2):128-142. doi: 10.1002/humu.24305. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34837429.

Eziologie, fenotipi e percorsi diagnostici nelle Encefalopatie epilettiche e dello sviluppo con disturbi del movimento su base genetica: uno studio retrospettivo di coorte

M. Mastrangelo¹, S. Galosi¹, S. Cesario¹, A. Renzi², L. Campea¹, V. Leuzzi¹

¹Unità di Neurologia e Psichiatria Infantile - Dipartimento di Neuroscienze Umane - Sapienza Università di Roma

²Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica e Studi sulla Salute-Sapienza Università di Roma

Caratterizzazione clinica e dei tempi di diagnosi eziologica in pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo con disturbo del movimento su base genetica.

Effettuata analisi retrospettiva di fenotipi clinici, eziologie e percorsi diagnostici nei pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo con disturbi del movimento confermate geneticamente afferenti al nostro Centro nel periodo 2010-2020. La coorte è stata suddivisa in: Gruppo A (53 pazienti con disturbi del movimento ipercinetici) e Gruppo B (16 pazienti con disturbi del movimento ipocinetici).

Nel gruppo B è stata osservata una predominanza di patologie neurodegenerative. Una disabilità intellettiva moderata/grave è stata rilevata in 58/69 pazienti. Il gruppo A comprendeva pazienti con esordio più precoce dell'epilessia (2,63 versus 4,45 anni del gruppo B) e crisi motorie generalizzate predominanti all'esordio (versus crisi prevalentemente focali nel gruppo B). Nel gruppo A l'età media di esordio dell'epilessia è stata più precoce rispetto al disturbo del movimento. Il dato opposto è stato osservato per il gruppo B.

Il ritardo diagnostico medio è stato maggiore nel gruppo B (12,26 vs 5,66 anni nel gruppo A). Un ritardo diagnostico significativamente maggiore e un'età più alta alla diagnosi eziologica è stata osservata nei pazienti che hanno presentato corea come disturbo del movimento predominante all'esordio.

L'analisi della coorte descritta ha evidenziato una maggiore quota di patologie neurodegenerative e un maggiore ritardo diagnostico nei pazienti con disturbi del movimento ipocinetico e un esordio più precoce dell'epilessia nei pazienti con disturbi ipercinetici.

Valore prognostico delle varianti geniche causative di Malattia di Lafora: revisione sistematica, metanalisi e nuove implicazioni sulla patogenesi

F. Pondrelli¹, R. Minardi², L. Muccioli¹, C. Zenesini², L. Vignatelli², L. Licchetta², B. Mostacci², P. Tinuper^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}

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

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

La Malattia di Lafora (ML) è una Epilessia Mioclonica Progressiva ad eziologia genetica autosomica recessiva ed esito infausto¹. La rapidità di progressione non sembra essere correlata alla tipologia di gene mutato (*EPM2A* o *EPM2B/NHLRC1*), ma all'età d'esordio². In particolare, l'esordio tardivo (≥ 18 anni) si associa a un decorso meno aggressivo². Presentiamo una revisione sistematica con metanalisi di tutte le varianti patogenetiche riportate in letteratura allo scopo di individuare eventuali correlazioni genotipo-fenotipo.

Abbiamo raccolto tutti i casi descritti in letteratura che disponevano di dati sia sulla storia di malattia che sulle varianti geniche causative. Quest'ultime sono state classificate in missenso (M) e troncanti (T) sulla base della tipologia di difetto proteico causato. Sono state poi definite tre classi funzionali sulla base della combinazione di due varianti: MM, TT, MT. È stata svolta un'analisi statistica descrittiva e un confronto fra gruppi con il test di Kruskal-Wallis.

Sono stati inclusi nell'analisi 251 casi descritti in 70 articoli: 109 (43%) *EPM2A*; 142 (57%) *EPM2B*. Abbiamo individuato in totale 108 varianti patogenetiche (62 *EPM2A*; 46 *EPM2B*). Eterozigosi composta: *EPM2A* 30/109; *EPM2B* 40/142. Un'analisi preliminare ha mostrato che per *EPM2A* la combinazione MT si associava significativamente ad un esordio più tardivo ($p = 0.016$); mentre per *EPM2B*, l'età all'esordio non era correlata a specifiche combinazioni di varianti.

La tipologia di combinazione di due varianti potrebbe correlare con la severità del fenotipo nei casi con *EPM2A* mutato.

Bibliografia

1. Turnbull J et al. Lafora Disease. *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(S2):38-62. doi: 10.1684/epd.2016.0842
2. Pondrelli et al. Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16:362. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01989-w>

Epilessie GABRG2 correlate: la mappatura strutturale delle varianti GABRG2 rivela correlazioni genotipo-fenotipo

A. Rossi^{1,2}, A. Aeby³, M. Baumann⁴, I. Benkel-Herrenbrueck⁵, I. Bertrand⁶, P. Bonanni⁷, A. Danieli⁷, D. Lederer⁸, L. Lagae⁹, A. Orsini¹⁰, A. Rüegger¹¹, E. Spinelli¹², T. Stodberg¹³, LD. Svendsen¹⁴, F. Zeiner⁴, C. Zucca¹⁵, G. Rubboli^{1,16}, RS. Møller^{1,17}

¹Danish Epilepsy Centre, Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Dianalund, Denmark; ²Pediatric Clinic, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy; ³Department of pediatric neurology, HUDEF, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ⁴Division of Paediatric Neurology, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ⁵Sana Kliniken - Sana Krankenhaus Gerresheim, Düsseldorf, Germany; ⁶Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France; ⁷Epilepsy and Clinical Neurophysiology Unit, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano, Treviso, Italy; ⁸Human Genetic Centre, IPG, Gosselies, Belgium; ⁹Department of Development and Regeneration, Section Pediatric Neurology, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium; ¹⁰Pediatric Neurology, Pediatric Department, Santa Chiara University Hospital, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy; ¹¹University Children's Hospital Zurich-Eleonore Foundation, Zurich, Switzerland; ¹²Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada; ¹³Department of Pediatric Neurology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ¹⁴Børneafdelingen, Amager Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark; ¹⁵Clinical Neurophysiology Unit, IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini, Italy; ¹⁶Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ¹⁷University of Southern Denmark, Department of Regional Health Research, Faculty of Health Sciences, Odense, Denmark

GABRG2 codifica per la subunità $\gamma 2$ del recettore eteropentamerico di tipo A dell'acido γ -aminobutirrico (GABAA) che media la neurotrasmissione sinaptica inibitoria rapida. Mutazioni di *GABRG2* sono associate a molteplici forme di epilessia e disabilità cognitiva. Lo studio ha l'intento di contribuire alla definizione fenotipica delle forme di epilessia *GABRG2*-correlate e approfondire correlazioni genotipo-fenotipo.

Attraverso una collaborazione internazionale è stata effettuata una caratterizzazione elettro-clinica di pazienti con varianti in *GABRG2*. Le varianti (troncanti e missenso) sono state mappate sulla struttura proteica della subunità *GABRG2* e sono stati studiati i fenotipi associati ai diversi domini strutturali coinvolti (extracellulare, transmembrana e intracellulare).

15 pazienti con varianti in *GABRG2*. Le varianti troncanti sono tutte descritte nel dominio extracellulare e si associano a epilessie generalizzate, età mediana all'esordio 12 mesi, senza disabilità cognitiva. Epilessie focali ad esordio precoce (mediana 7 mesi), ritardo del linguaggio e disabilità cognitiva con gravità variabile caratterizzano il fenotipo associato a varianti missenso che si collocano sia nel dominio transmembrana che extracellulare. Il farmaco più efficace in tutti i gruppi di pazienti è l'acido valproico. Crisi febbrili si associano a varianti interessanti il dominio extracellulare. Solo un paziente ha mostrato una variante missenso nel dominio intracellulare, non consentendo alcun confronto con gli altri sottogruppi.

Correlazioni genotipo-fenotipo sono utili nel counseling genetico e nell'avviare precocemente un'adeguata terapia farmacologica nelle epilessie *GABRG2*-correlate. Futuri studi funzionali potrebbero chiarire se gli effetti delle varianti in *GABRG2* sulla funzione della proteina codificata sono alla base delle differenze fenotipiche.

Fenotipo elettroencefalografico in una casistica multicentrica di pazienti con sindrome ATRX

G. Terrone¹, S. Aiello¹, MM Mancardi², A. Romano¹, M. Santucci³, MC. Scaduto⁴, MS. Vari⁵, P. Striano^{5,6}, FF. Operto⁷, M. Elia⁸, E. Del Giudice¹

¹Neurologia dell'età evolutiva, Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

²Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³Professore Alma Mater, Università di Bologna, Bologna

⁴IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Neuropsichiatria Infantile, Bologna

⁵Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute materna e infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁶Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materna e Infantile, Università di Genova, Genova

⁷Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno, Salerno

⁸Oasi Research Institute-IRCCS, 94018 Troina

L'epilessia è riportata nel 30% dei pazienti con sindrome da disabilità intellettiva e alfa-talassemia legata alla X (ATRX), una rara condizione genetica, causata da mutazioni nel gene *ATRX*.¹ Le crisi possono essere di tipo clonico, tonico, mioclonico o assenze miocloniche.² Descriviamo il fenotipo elettroencefalografico di una coorte di pazienti con sindrome ATRX con e senza epilessia.

Sono stati reclutati sette pazienti maschi (range età: 3–23 anni) con le seguenti mutazioni in *ATRX* (3 pz con p.Arg246Cys; restanti mutazioni: p.Arg2131Gln; p.Tyr1758fs; p.Met2459Sfs*21; p.Pro311Arg) seguiti in 5 Centri Italiani e sottoposti a video-EEG e RM-encefalo.

3/7 pazienti hanno una diagnosi di epilessia con esordio nella prima decade di vita; uno con crisi focali mentre due con crisi generalizzate motorie (miocloniche e tonico-cloniche) precedute da convulsioni febbrili. Dei 4 pz senza epilessia, 3 condividono la stessa mutazione p.Arg246Cys. All'EEG l'attività di fondo è anormale in tutti i pazienti con un'attività lenta nel range theta-delta e in 5/7 è presente una peculiare attività rapida generalizzata di basso voltaggio sia in veglia che in sonno. Anomalie epilettiformi interictali sono presenti in 4/7 pazienti, tre con epilessia. L'epilessia nei nostri pazienti è controllata da uno o due farmaci anticrisi (valproato, lamotrigina, levetiracetam). La RM-encefalo mostra i seguenti quadri: lieve atrofia cerebrale, agenesia parziale o completa del corpo calloso e anomalie della sostanza bianca.

Nella nostra coorte, si segnala un tipico pattern EEG caratterizzato da ritmi di fondo lenti theta-delta con sovrainposta attività rapida di basso voltaggio generalizzata.

Bibliografia

1. León NY, Harley VR. *ATR-X syndrome: genetics, clinical spectrum, and management. Hum Genet.* 2021 Dec;140(12):1625-1634.
2. Gibbons R. *Alpha thalassaemia-mental retardation, X linked. Orphanet J Rare Dis.* 2006 May 4;1:15.

Comunicazioni Libere

**CHIRURGIA DELL'EPILESSIA
E INDAGINI FUNZIONALI
IN EPILESSIA**

Chirurgia dell'epilessia della regione opercolo/insulare: risultati e morbidità neurologica

P. d'Orio¹, SAC. Squarza², F. Battista³, V. Pelliccia¹, F. Gozzo¹, M. Cossu¹

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

² Unità Operativa di Neuroradiologia, ASST GOM Niguarda, Milano

³ Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Le resezioni chirurgiche in pazienti con epilessia opercolo/insulare sono caratterizzate da una rilevante complessità tecnica derivante dal contenuto funzionale della regione. Scopo dello studio è l'analisi dei risultati chirurgici e della morbidità neurologica in una coorte di pazienti con epilessia focale sottoposti a resezione opercolo/insulare.

Sono stati analizzati 62 pazienti sottoposti nel nostro Centro a resezione opercolare soprasilviana e/o insulare. L'outcome sulle crisi veniva misurato con la scala di Engel. Eventuali deficit neurologici postoperatori venivano definiti transitori o permanenti se risolti o ancora presenti 6 mesi dopo l'intervento.

All'ultimo contatto (follow-up mediano 54 mesi), 39 pazienti (62.9%) erano in classe I. In prima giornata post-operatoria 25 soggetti (40.3%) presentavano un nuovo deficit neurologico, che risultava transitorio in 17 (27.4%) casi e permanente in 8 (12.9%). In 41 soggetti (66.1%) la RM encefalo postoperatoria evidenziava un danno ischemico della corona radiata, esteso posteriormente al piano coronale passante per il ginocchio della capsula interna in 28 casi (45%). All'analisi statistica, la presenza di questo tipo di lesione si associava alla resezione dell'opercolo rolandico ($p=0.002$, OR 27); inoltre, la presenza di un danno ischemico nella regione posteriore della corona radiata si associava ad un deficit neurologico permanente ($p=0.03$, OR 11).

I nostri risultati indicano che la chirurgia resettiva per epilessia della regione opercolo-insulare consente di ottenere eccellenti risultati sulle crisi, e che la morbidità neurologica, seppur superiore a quella di resezioni in altre regioni cerebrali, appare ragionevolmente contenuta nonostante le criticità funzionali di questa regione.

Bibliografia

1. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Létourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 1: Is it effective? *J Neurosurg.* 2019 Sep 20:1-10;
2. Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, Létourneau-Guillon L, Nguyen DK. Operculoinsular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: Is it safe? *J Neurosurg.* 2019 Sep 20:1-11;
3. d'Orio P, Rizzi M, Mariani V, Pelliccia V, Lo Russo G, Cardinale F, Nichelatti M, Nobili L, Cossu M. Surgery in patients with childhood-onset epilepsy: analysis of complications and predictive risk factors for a severely complicated course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Jan;90(1):84-89.

La disconnessione cerebrale come modello per studiare i correlati neurofisiologici della coscienza ed il ruolo del sonno locale nelle epilessie focali ad eziologia strutturale

J. Favaro¹, MA. Colombo², E. Mikulan², S. Russo², S. Sarasso², A. Pigorini², F. Zauli², I Sartori³, P. D'Orio³⁻⁵, I. Focchi⁴, D. Tonduti⁴, P. Veggiotti²⁻⁴, C. Boniver¹, S. Sartori¹, I. Toldo¹, M. Massimini²⁻⁴

¹Dipartimento di salute della donna e del bambino, Unità di Neurologia e neurofisiologia pediatrica, Università degli Studi di Padova, Padova

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'L. Sacco', Università degli Studi di Milano, Milano

³Centro per la Chirurgia dell'Epilessia 'Claudio Munari', Ospedale Ca' Granda-Niguarda, Milano

⁴Ospedale dei Bambini 'V. Buzzi', Unità di Neurologia Pediatrica, Università degli Studi di Milano

⁵Istituto di Neuroscienze, CNR, Parma

⁶IRCCS Fondazione Don Gnocchi, Milano

La disconnessione neurochirurgica è un trattamento efficace per alcune forme di epilessia farmacoresistente ad eziologia strutturale. Consiste nell'isolamento del tessuto corticale patologico, mantenuto in sede preservandone la vascolarizzazione¹. Obiettivo primario dello studio è stabilire se la corteccia cerebrale disconnessa sia in uno stato simile al sonno NREM (stato privo di contenuti coscienti). Obiettivo secondario è determinare il ruolo di questo sonno generato localmente sull'epilettogenesi focale.

Abbiamo studiato 12 pazienti pediatriche con epilessia focale di differenti eziologie strutturali, sottoposti a disconnessione temporo-occipitale o emisferotomia. Abbiamo analizzato EEG in veglia e sonno prima e dopo disconnessione, mediante il parametro quantitativo "spectral exponent", già utilizzato per discriminare lo stato di veglia da stati con assenza di contenuti coscienti (sonno, anestesia generale)². Abbiamo confrontato i valori del parametro con quelli di veglia e sonno calcolati in una *benchmark population* di 160 soggetti sani dai 2 ai 17 anni.

Nei soggetti studiati la corteccia disconnessa presenta in veglia *slow wave activity*, tipica del sonno NREM. A questa si associano valori di "spectral exponent" sovrapponibili a quelli di sonno dei soggetti sani di pari età (valore medio -2,3). Tale attività elettrica lenta "sleep-like", generata dalla disconnessione, ha differenti ripercussioni sulle anomalie intercritiche focali a seconda del tipo di anomalia strutturale sottostante.

La disconnessione di un'area corticale dagli input corticali e sottocorticali genera al suo interno, anche in veglia, un'attività elettrica "sleep-like", indipendentemente dall'eziologia. Nell'area disconnessa, frequenza e morfologia delle anomalie epilettiformi sono significativamente correlate al tipo di anomalia strutturale sottostante.

Bibliografia

1. Ribaupierre de S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurg Focus* 2008; *Focus* 25 (E14): 1-10.
2. Miskovic V, MacDonald KJ, Rhodes LJ, Cote KA. Changes in EEG multiscale entropy and power-law frequency scaling during the human sleep cycle. *Hum Brain Mapp* 2019; *40*:538-51.
3. Sanchez-Vives MV, Massimini M, Mattia M. Shaping the default activity pattern of the cortical network. *Neuron* 2017; *94*:993-1001.

La stimolazione vagale modifica la distribuzione topologica della connettività: analisi EEG basata sulla teoria dei grafi

J. Lanzone¹, M. Boscarino², T. Tufo³, G. Di Lorenzo⁴, L. Ricci², G. Colicchio⁵, M. Tombini², G. Assenza²

¹ Neurorehabilitation Department, IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Milan, Milan, Italy.

² Università Campus-Biomedico di Roma, Neurology and Neurophysiology Unit.

³Neurosurgery Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy

⁴Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy

⁵Institute of Neurosurgery, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

La stimolazione vagale (VNS) è una metodologia di neuromodulazione non invasiva efficace nel trattamento delle epilessie farmaco resistenti, in particolare nei pazienti non candidabili a chirurgia. Nonostante il crescente volume di letteratura sull'efficacia della VNS la base neurofisiologica del suo successo rimane un argomento poco esplorato. Alcune evidenze neurofisiologiche suggeriscono che la stimolazione del nervo vago abbia un effetto desincronizzante sull'attività EEG, tuttavia non ci sono risultati riproducibili che mostrano modifiche EEG legate alla VNS. La nostra ipotesi è che la VNS agisca sulla connettività cerebrale, piuttosto che sulla potenza spettrale.

Abbiamo analizzato gli EEG di 18 pazienti con impianto di VNS negli ultimi 3 anni, abbiamo registrato 10 cicli di stimolazione per paziente (intensità 0.75-1.5 uA, ON 30 sec, OFF 300 sec), tramite un elettrodo posto sul generatore sono stati marcati gli eventi (ERP) corrispondenti a Stimolatore acceso(Stim-ON), 15 secondi immediatamente successivi al treno di stimoli(post-Stim), 15 secondi precedenti al treno di stimoli(pre-Stim). Abbiamo effettuato un'analisi spettrale ed uno studio di connettività utilizzando weighted-Phase Lag Index (wPLI). Le matrici di connettività così ottenute sono state analizzate utilizzando misure di teoria dei grafi, che permettono di studiare la distribuzione topologica dei network.

Non abbiamo evidenziato significative differenze spettrali nelle tre condizioni. Sono emerse significative differenze negli indici di Small Worldness, Betweenness Centrality e Global Efficiency. In particolare nelle bande lente (Theta, Delta).

La VNS altera significativamente la distribuzione topologica del network, per quanto valutabile con l'EEG di scalpo.

Bibliografia

0. Assenza G, Lanzone J, Insola A, Amatori G, Ricci L, Tombini M, et al. Thalamo-cortical network dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.10.017>.
1. Bartolomei F, Bonini F, Vidal E, Trébuchon A, Lagarde S, Lambert I, et al. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res* 2016;126:141–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.06.008>.
2. Cao J, Lu K-H, Powley TL, Liu Z. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain. *PLOS ONE* 2017;12:e0189518. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189518>.

Outcome psicopatologico dopo chirurgia dell'epilessia in età pediatrica

GM. Matta¹, C. Barba², T. Pisano,^{1,2} T. Metitieri², C. Accolla², F. Giordano³, R. Guerrini²

¹ SOSA Psichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

² SOC Neurologia Pediatrica, Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

³ SOC Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, AOU Meyer, Firenze

Elevata prevalenza di psicopatologia nei bambini con epilessia farmaco-resistente candidati a chirurgia dell'epilessia^{1,2} con dati discordanti sull'outcome post-chirurgico³.

Valutare l'effetto della chirurgia dell'epilessia sugli aspetti psicopatologici mediante dati ottenuti da più informatori e utilizzando il reliable change index (RCI) come indice statistico che stimi in maniera oggettiva e riproducibile i risultati clinicamente significativi.

Si tratta di uno studio longitudinale prospettico di coorte in bambini con epilessia farmaco-resistente afferenti al nostro Centro per bilancio pre-chirurgico, che ha confrontato il quadro psicopatologico al baseline e dopo 1 anno dal reclutamento per i pazienti non operati e dopo 1 anno dall'intervento per quelli operati, mediante protocollo psicodiagnostico strutturato con test somministrati a genitori e pazienti, quando possibile per età e livello cognitivo. Le eventuali modifiche del quadro psicopatologico sono state misurate con RCI ed è stata stimata la loro possibile associazione con le variabili "intervento" e "modifica del quadro epilettologico".

Sono stati reclutati 62 pazienti; l'intervento di chirurgia dell'epilessia si associa alla percezione da parte dei pazienti di una riduzione delle problematiche emotive e, a un miglioramento di quelle esternalizzanti secondo il giudizio dei genitori. I pazienti operati con outcome Engel I-III hanno una probabilità di miglioramento del quadro psicopatologico 9.65 volte superiore ($p = 0,008$) rispetto ai pazienti che non hanno effettuato l'intervento e non hanno ottenuto un miglioramento delle crisi con la sola terapia farmacologica.

La chirurgia dell'epilessia in età pediatrica, quando associata ad un miglioramento del quadro epilettologico, determina un miglioramento degli aspetti psicopatologici.

Bibliografia

1. Morningstar M et al. Internalizing symptoms in intractable pediatric epilepsy: Structural and functional brain correlates. *Epilepsy Behav.* 2020; 103:106845.
2. Danielsson S et al. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009; 14(2):330- 337.
3. Reilly C et al. Do behaviour and emotions improve after pediatric epilepsy surgery? A systematic review. *Epilepsia* 2019; 60(5):885- 897.

Analisi della concordanza tra i dati PET e ASL nello studio prechirurgico di pazienti pediatrici affetti da epilessia focale

G. Nobile^{1,2}, M. Cataldi^{1,2}, M. Severino³, L. Siri¹, E. Cognolato^{1,2}, A. Consales⁴, T. Giacomini^{1,2}, G. Prato¹, A. Rossi³, D. Arnaldi^{2,5}, F. Nobili^{2,5}, S. Morbelli^{6,7}, MM. Mancardi¹, L. Nobili^{1,2}, D. Tortora³

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

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

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

⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neurochirurgia, Genova

⁵IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, UO Clinica Neurologica, Genova

⁶IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, UO Clinica Medicina Nucleare, Genova

⁷Dipartimento di scienze della salute - Università degli studi di Genova, DINOEMI, Genova

Circa il 40% dei pazienti pediatrici con epilessia focale presenta neuroimaging strutturale negativo [1]. In questi casi l'imaging metabolico con 18F-FDG-Positron Emission Tomography (PET) è impiegato per migliorare l'identificazione della zona epilettogena (ZE)[2]. In questo studio abbiamo confrontato la concordanza tra PET e la tecnica RM di perfusione non invasiva Arterial Spin Labeling (ASL) nell'identificazione della ZE.

Abbiamo studiato 15 pazienti pediatrici con epilessia focale (11 Femmine, età media 10 anni) con PET (6 intercritica, 9 pericritica) e ASL (7 intercritica, 8 pericritica). Per entrambe le tecniche è stata formulata un'ipotesi di ZE e la concordanza tra le due analisi è stata classificata con approccio qualitativo in completa, parziale e assente. Il quadro neuroradiologico strutturale e l'outcome post-chirurgico sono stati infine rivalutati alla luce dei risultati dell'imaging metabolico.

Nel 46% dei pazienti la concordanza tra PET e ASL era completa, nel 34% parziale, mentre nel 20% non c'era concordanza. Nel 25% dei pazienti sottoposti a chirurgia, la rivalutazione del neuroimaging dopo studio PET e ASL ha evitato l'utilizzo di Stereo-EEG con ottimi risultati a lungo termine. Il 66% dei pazienti operati con outcome Engel I mostrava concordanza completa PET-ASL.

ASL localizza la ZE con risultati simili alla PET. La completa concordanza tra PET e ASL rappresenta un fattore prognostico positivo per l'outcome post-chirurgico. Entrambe le tecniche sono influenzate dalla distanza temporale dalle crisi rispetto all'esame, in particolare la fase clinica epilettologica (intercritico vs pericritico) è un fattore fondamentale per la corretta interpretazione dell'imaging metabolico.

Bibliografia

1. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1491-9.
2. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol.* 2019 Oct;15(10):594-606.

Predizione dell'outcome epilettico dopo la chirurgia dell'epilessia pediatrica: un approccio di Brain Machine Learning

C. Pepi¹, M. Mercier¹, L. de Palma¹, G. Pirani², F. Abatematteo², G. Carfi Pavia¹, L. Piscitello¹,
De Benedictis³, CE. Marras³, F. Vigevano⁴, N. Specchio¹ A.

¹ Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Università La Sapienza di Roma, Ingegneria Biomedica, Roma

³ Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴ Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

L'utilizzo di strumenti automatizzati per prevedere l'outcome in chirurgia dell'epilessia sta diventando sempre più popolare. Proponiamo un modello basato su una Rete Neurale Artificiale (RNA) che utilizza variabili EEG non lineari per prevedere l'outcome post-chirurgico in una coorte pediatrica.

Abbiamo calcolato l'accuratezza predittiva, la sensibilità e la precisione per ogni classe di outcome (libero da crisi vs. persistenza di crisi).

Abbiamo arruolato 124 pazienti pediatriche sottoposti a chirurgia dell'epilessia nel nostro centro tra il 2009 e il 2019 con un follow-up post-chirurgico minimo di 2 anni. Abbiamo estratto frammenti di EEG di 5 secondi in veglia e in sonno.

Il software Matlab è stato utilizzato per progettare e addestrare la rete in una propagazione di feed forward. Una combinazione di caratteristiche EEG (spettro di potenza per ogni banda EEG, coerenza, entropia, Hjort, Bispectrum, Lyapunove) è stata selezionata da un modello di regressione e solo quella significativa è entrata nel modello RNA ed è stata utilizzata per prevedere l'outcome. Per valutare l'accuratezza del sistema, i valori previsti sono stati confrontati con i risultati effettivi.

I parametri EEG hanno previsto correttamente l'outcome con una accuratezza media del 45% - 56%. L'analisi statistica utilizzata per valutare i più importanti predittori non ha mostrato un miglioramento dei risultati.

L'accuratezza della previsione del 45-56% dimostra la fattibilità dell'introduzione di dati EEG quantitativi in strumenti predittivi basati sull'apprendimento automatico. Probabilmente i dati EEG non dovrebbero essere usati da soli in quanto la loro potenza non è ancora sufficiente per essere utilizzata nella pratica clinica.

Sindrome da deficit di *CDKL5*: studio neuroradiologico multicentrico

A. Ferretti¹, N. Specchio¹, M. Lenge²⁻³, M. Trivisano¹, D. Mei², A. Napolitano⁴, N. Pietrafusa¹, C. Calabrese¹, F. Darra⁵, E. Freri⁶, T. Granata⁶, D. Longo⁷, J. Proietti⁵, F. Ragona⁶, MC. Rossi Espagnet⁷, G. Talenti⁸, B. Dalla Bernardina⁵, F. Vigevano⁹, R. Guerrini¹⁰

¹ Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Unità di Neurologia Pediatrica e dei Laboratori, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze

³ Unità di Neurochirurgia Funzionale ed Epilessia, Dipartimento di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze

⁴ Fisica Sanitaria, Direzione Sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁵ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Ospedale Universitario di Verona.

⁶ Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano.

⁷ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁸ Unità di Neuroradiologia, Dipartimenti ad Attività Integrata Patologia e Diagnostica, Azienda Universitaria Integrata Verona, Verona.

⁹ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

¹⁰ Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze

Le caratteristiche neuroradiologiche della sindrome da deficit di *CDKL5* (CDD) state poco studiate, e in letteratura sono riportate soltanto piccole casistiche che documentano esami radiologici nella norma o, meno frequentemente, atrofia corticale e iperintensità T2 della sostanza bianca.

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo multicentrico su 82 RM encefalo di 43 pazienti con CDD. Sono stati raccolti dati su anomalie strutturali, ritardo di mielinizzazione, atrofia sopratentoriale e/o cerebellare. Due neuroradiologi hanno esaminato le RM encefalo in cieco. Per un sottogruppo di cinque pazienti, è stata eseguita un'analisi quantitativa delle neuro-immagini e confrontata con 15 controlli.

La RM encefalo eseguita nel primo anno di vita è risultata priva di alterazioni in 30 di 37 pazienti (81%). In 12 pazienti (52%), su un totale di 23 che hanno eseguito una seconda RM, è stata rilevata la comparsa di un'atrofia sopratentoriale all'età mediana di 3,1 anni (IQR 2,0-8,7), associata ad atrofia cerebellare in 8 (35%) all'età mediana di 6,2 anni (IQR 3,1-11,8). La valutazione in cieco da parte dei due neuroradiologi dei 35 esami disponibili ha confermato il dato precedentemente osservato. L'analisi quantitativa ha rilevato una riduzione volumetrica dell'intero volume cerebrale, coinvolgente la sostanza bianca e grigia, principalmente nelle regioni temporali.

La valutazione macroscopica e l'analisi quantitativa hanno rilevato una riduzione volumetrica durante l'evoluzione della malattia. Questo risultato potrebbe essere spiegato con il ruolo di *CDKL5* nella neurogenesi e nella morfogenesi delle sinapsi. Studi prospettici su una coorte più ampia sono necessari per validare tali risultati.

Bibliografia

1. Bahi-Buisson N, Villeneuve N, Caietta E, et al. Recurrent mutations in the *CDKL5* gene: genotype-phenotype relationships. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(7):1612-9.
2. Zhu YC, Xiong ZQ. Molecular and Synaptic Bases of *CDKL5* Disorder. *Dev Neurobiol.* 2019;79:8-19.
3. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatr Neurol.* 2019;97:18-25.

Alterazioni di neuroimaging avanzato nell'epilessia focale temporale con crisi uditive

F. Fortunato¹, M.E. Caligiuri², I. Sammarra¹, A. Giugno¹, I. Martino¹, A. Saraceno¹, J. Buonocore¹, A. Labate³, A. Gambardella¹

¹Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi Magna Graecia, Catanzaro

²Centro di ricerca "Neuroscienze", Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi Magna Graecia, Catanzaro

³Unità di Neurologia, Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

L'epilessia con crisi uditive (EAF) è una rara forma di epilessia focale ad età d'esordio variabile, caratterizzata da crisi con aura uditiva o afasia recettiva, con prognosi relativamente favorevole ed imaging qualitativo quasi sempre negativo¹⁻³. Scopo dello studio è analizzare una coorte di casi di EAF sporadici e familiari al fine di valutare la presenza di alterazioni strutturali al neuroimaging avanzato.

Trentuno pazienti con EAF (età media 39.53±14.61) e 31 controlli sani (età media 39.65±10.75) sono stati consecutivamente arruolati ed hanno eseguito RM encefalo 3T. Sulle sequenze T1 volumetriche è stata effettuata un'analisi di gruppo tramite i seguenti approcci: cortical thickness (CT), surface area (SA) e volumi sottocorticali.

L'analisi CT ha evidenziato una riduzione di spessore corticale nei pazienti EAF rispetto ai controlli nelle seguenti regioni: corteccia entorinale sinistra ($p<0.01$) e destra ($p<0.01$), giro cingolato sinistro anteriore e posteriore ($p<0.01$), corteccia paraippocampale destra ($p<0.01$) e polo temporale destro ($p<0.01$). L'analisi SA ha rivelato differenze statisticamente significative nelle seguenti aree: polo frontale sinistro ($p<0.01$) e destro ($p<0.01$). L'analisi dei volumi sottocorticali ha evidenziato che il volume dei nuclei pallidi era significativamente maggiore nei pazienti EAF rispetto ai controlli ($p<0.01$).

Il nostro studio evidenzia, nei pazienti con EAF, la presenza anomalie strutturali non qualitativamente apprezzabili, coinvolgenti in special misura le regioni fronto-temporo- limbiche e regioni sottocorticali quali i nuclei pallidi, suggerendo che l'alterazione di network complessi cortico-pallidali possa rappresentare un correlato fisiopatologico di questa rara forma di epilessia.

Bibliografia

1. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, Licchetta L, Zenesini C, Stipa C, Morigi F, Gizzi M, Avoni P, Provini F, Mostacci B, d'Orsi G, Pippucci T, Muccioli L, Tinuper P. Epilepsy with auditory features: Long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):834-843. doi: 10.1111/epi.14033.
2. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D'Aurizio R, Leta C, Stipa C, Boero G, d'Orsi G, Magi A, Scheffer I, Seri M, Tinuper P, Bisulli F. Epilepsy with auditory features: A heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*. 2015 May 14;1(1):e5. doi: 10.1212/NXG.000000000000005
3. Vasta R, Sarica A, Bisulli F, Di Gennaro G, D'Aniello A, Difrancesco JC, Canafoglia L, Casazza M, Franceschetti S, Stipa C, Tinuper P, Mumoli L, Gambardella A, Labate A. Advanced morphological neuroimaging study in lateral temporal lobe epilepsy: A multicentric study. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep;74:69-72. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.017

Profilo cognitivo in adulti con epilessia focale del lobo temporale e concomitanti crisi psicogene non epilettiche

A. Giugno¹, I. Martino¹, J. Buonocore¹, A. Saraceno¹, I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, A. Labate², A. Gambardella¹⁻³

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

²Unità di Neurologia, Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

³Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare Cnr, Segrate (MI) – U.O.S. Germaneto - Catanzaro

Le crisi psicogene non epilettiche (PNES) possono occorrere in individui con epilessia ed, in questi casi, generalmente concomita una disabilità intellettiva.¹⁻²

L'obiettivo dello studio è caratterizzare il profilo neuropsicologico di soggetti con PNES + epilessia focale temporale (TLE) (TLE+PNES) in assenza di ritardo mentale, confrontandone le caratteristiche con individui affetti da PNES senza epilessia oppure TLE senza PNES. Metodi: Nel periodo giugno 2020-marzo 2022, sono stati arruolati consecutivamente 26 individui con TLE+PNES (18 donne; età media 38.5±9.64 anni; età d'esordio 17.14±12.25 anni), 28 con TLE (15 donne; età media 39.96±13.72 anni; età d'esordio 16.08±10.56 anni) e 22 con PNES (18 donne; età media 39.09±14.97 anni; età d'esordio 33.27±11.76 anni). Tutti hanno eseguito una valutazione clinica, neuropsicologica, video-EEG e RM-3T dell'encefalo. Criterio di esclusione è la presenza di disabilità intellettiva, secondo il DSM-5.³ I risultati dei test neuropsicologici sono stati confrontati con ANOVA ed analisi post-hoc con test di Bonferroni ($p < 0.05$).

Individui con TLE+PNES presentano una significativa riduzione delle capacità cognitive nei test FAS ($p = 0.023$) e WEIGL ($p = 0.002$) rispetto al gruppo con PNES. Rispetto al gruppo TLE, il gruppo TLE+PNES si caratterizza per la significativa riduzione delle performances cognitive nei test FAS ($p < 0.001$), RAVLT ($p < 0.001$), ROCF ($p = 0.01$) e WEIGL ($p < 0.001$).

Individui con TLE+PNES hanno ridotte abilità esecutive e peggiori performances nella memoria a breve termine e nelle abilità visuo-spaziali rispetto ad individui con TLE oppure PNES. Questi risultati contribuiscono a identificare differenze intergruppo nel contesto delle PNES con implicazioni terapeutiche e prognostiche.

Bibliografia

1. LaFrance WC Jr, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013 Mar;54 Suppl 1:53-67. doi: 10.1111/epi.12106. PMID: 23458467.
2. Van Ool JS, Haenen AI, Snoeijen-Schouwenaars FM, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in adults with epilepsy and intellectual disability: A neglected area. *Seizure*. 2018;59:67-71. doi:10.1016/j.seizure.2018.05.002
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013

Caratterizzazione dei pattern di complessità EEG nell'epilessia temporale per mezzo dell'analisi frattale

B. Kassabian¹, F. Ferreri¹⁻², C. Luisi³, G. Pellegrino⁴, S. Favaretto¹, A. Grego¹, G. De Nardi¹, M. Zacchello¹, A. Landi⁵, L. Denaro⁵, V. Baro⁵, D. d'Avella⁵, M. Corbetta^{1,6}, C. Porcaro⁷

¹ Unit of Neurology, Unit of Clinical Neurophysiology and Study Center of Neurodegeneration (CESNE), Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy

² Department of Clinical Neurophysiology, Kuopio University Hospital, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

³ Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Member of European Reference Network EpiCARE, Rome, Italy IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

⁴ IRCCS San Camillo Hospital, Via Alberoni 70, 30126 Venice, Italy.

⁵ Academic Neurosurgery, Department of Neuroscience, University of Padova, 35128 Padova, Italy.

⁶ Department of Neuroscience, Neurology, Radiology and Biomedical Engineering, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, United States. Padua Neuroscience Center, University of Padua, Padua, Italy

⁷ Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy

Caratterizzazione dei pattern di complessità EEG nell'epilessia temporale (TLE) per mezzo dell'analisi frattale¹.

L'attività elettrica di 20 emisferi cerebrali sedi di focolaio epilettico temporale è stata analizzata a confronto con quella degli emisferi controlaterali per mezzo di un EEG standard prima e dopo 3-6 mesi dall'introduzione di un primo farmaco antiepilettico. L'analisi è stata effettuata con metodi lineari basati sullo studio dello spettro di potenza nelle differenti bande elettroencefalografiche e con metodi non lineari basati sulla dimensione frattale di Higuchi (HFD).

Le analisi non lineari basate sulla dimensione frattale documentano che l'emisfero sede di focolaio epilettogeno presenta una dinamica elettrica più complessa rispetto all'emisfero controlaterale e che tale quadro viene modulato dalla terapia farmacologica.

Questi dati preliminari suggeriscono che HFD è un metodo utile per descrivere le dinamiche elettriche negli emisferi cerebrali sedi di focolaio epilettico temporale e le modifiche delle stesse dinamiche indotte dalla terapia specifica, come già documentato per altre patologie².

Bibliografia

1. Klonowski, Włodzimierz. (2016). *Fractal Analysis of Electroencephalographic Time Series (EEG Signals)*. 10.1007/978-1-4939-3995-4_25.
2. S. Kesić, S. Z. Spasić, *Application of Higuchi's fractal dimension from basic to clinical neurophysiology: A review, Computer Methods and Programs in Biomedicine*, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.05.014>.

L'utilità della [18F]-FDG PET/RM nella valutazione prechirurgica delle epilessie focali in età pediatrica: uno studio multicentrico

C. Luisi¹⁻², S. Sartori²⁻³, L. de Palma¹, G. Carfi-Pavia¹, M. Guariento³, I. D'Errico⁴, R. Scotto Opipari⁴, M. Martucci⁴, C. Boniver³, N. Specchio¹, D. Cecchin⁵

¹ Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

² Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova, Padova

³ Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

⁴ Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

⁵ Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina – DIMED, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova

Pochi studi sono stati condotti su coorti pediatriche, che valutino il ruolo della [18F]-FDG PET/RM in ambito epilettologico (1-3). Il nostro studio valuta l'utilità della metodica su pazienti pediatriche candidabili alla chirurgia dell'epilessia.

Studio multicentrico retrospettivo (OPBG – AOPD; gennaio 2017 - ottobre 2021): pazienti pediatriche con epilessia focale eleggibile a terapia chirurgica, sottoposti a [18F]-FDG PET/RM, EEG durante iniezione del radiotracciante. Fase1: valutazione dati MRI 3T sulla base della zona epilettogena (ZE) ipotizzata. Fase2: analisi dati PET/RM; attribuzione punteggi alle alterazioni elettroencefalografiche/metaboliche. Fase3: verifica concordanza tra dati di neuroimaging e ZE ipotizzata.

80 pazienti; età media 9,5 anni (0,7-18,4); durata malattia 4,33 anni (0,1-18,3). ZE ipotizzata: frontale (35%), temporale (27%), fronto-temporale (14%), altro (24%). EEG periprocedurali: 21% con frequenti anomalie. Fase1: 36/80 RM positivi. Fase2: PET/RM +/- (47/80), PET/RM +/- (22/80), PET/RM -/+ (1/80), PET/RM -/- (10/80). Fase3: concordanza con l'ipotesi elettroclinica nel 92% dei positivi in Fase1 (33/36), nel 94% in Fase2 (65/69). Alterazioni metaboliche: 40% più estese della lesione, 16% multilobari, 11% coinvolgenti strutture sottocorticali; 6% ipermetabolismo. La PET/RM ha identificato la ZE nell'86%, 12 lesioni in più della RM in cieco (59%vs45%). Pazienti sottoposti a resezione chirurgica 26, a termocoagulazioni 4 (70% Engel IA, FU medio 1,46 anni).

La [18F]-FDG PET/RM ha mostrato capacità diagnostica migliore rispetto alla RM 3T in cieco, e alla RM 3T valutata contestualmente alla PET, nell'identificare ZE concordanti con l'ipotesi elettroclinica. Il nostro studio supporta il ruolo della [18F]-FDG PET/RM nella valutazione prechirurgica dei pazienti pediatriche.

Bibliografia

1. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, Zamora C, Benefield T, Jewells V. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure*. 2018 Oct;61:128-134. doi: 10.1016/j.seizure.2018.07.022. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30138825.
2. Paldino MJ, Yang E, Jones JY, Mahmood N, Sher A, Zhang W, Hayatghaibi S, Krishnamurthy R, Seghers V. Comparison of the diagnostic accuracy of PET/MRI to PET/CT-acquired FDG brain exams for seizure focus detection: a prospective study. *Pediatr Radiol*. 2017 Oct;47(11):1500-1507. doi: 10.1007/s00247-017-3888-8. Epub 2017 May 16. PMID: 28512714.
3. Guo K, Cui B, Shang K, Hou Y, Fan X, Yang H, Zhao G, Lu J. Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous ¹⁸F-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients. *Eur Radiol*. 2021 Sep;31(9):6974-6982. doi: 10.1007/s00330-021-07738-8. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638688.

Uso dell'analisi quantitativa EEG nella diagnosi differenziale delle sindromi amnesiche acute: un nuovo score per l'identificazione precoce dell'amnesia epilettica transitoria

BM. Sancetta, L. Ricci, G. Assenza, F. Narducci, M. Boscarino, V. Di Lazzaro, M. Tombini

¹ Unit of Neurology, Neurophysiology, Neurobiology, Department of Medicine, University Campus Bio-Medico of Rome, Rome

Le sindromi amnestiche acute (SAA) sono disturbi transitori della memoria a breve termine causati da diverse entità cliniche, come l'amnesia globale transitoria (AGT) e l'amnesia epilettica transitoria (AET)¹⁻³ Lo scopo del presente studio è quello di proporre uno score, l'Amnesia Score (AS), in grado di discriminare i pazienti con AET da quelli con AGT.

Abbiamo raccolto informazioni cliniche ed EEG standard (stEEG) di 19 pazienti con AET e 21 con AGT per poterne calcolare lo Spettro (PSD) Globale e Regionale (sui soli elettrodi temporali). Abbiamo dimostrato un aumento significativo del potere in banda Theta del PSD Globale e Regionale (Theta_{Globale} e _{Regionale}) nei pazienti con AGT e, tramite modelli ROC, abbiamo selezionare i cut-off ottimale in grado di discriminare AET e AGT (cut-off_{Globale} e _{Regionale}).

Per ogni paziente, abbiamo calcolato l'AS sommando i seguenti punteggi:

- Presenza di sintomi clinici atipici per TGA durante l'attacco (SymAT)= 1, altrimenti 0
- Positività dello stEEG (presenza di anomalie intercritiche)= 1, altrimenti 0
- Theta_{Globale} < cut-off_{Globale} = 1, altrimenti 0
- Theta_{Regionale} < cut-off_{Regionale} = 1, altrimenti 0

Infine, utilizzando il metodo De Longo, abbiamo confrontato l'accuratezza diagnostica nella diagnosi di AET dell'AS rispetto a quella della positività dello stEEG e della presenza di SymAT.

Area sotto la curva (AUC)_{AS} = 0.9298 (AUC_{positività stEEG} = 0.613, AUC_{SymAT} = 0.794), sensibilità_{AS} = 0.8095, specificità_{AS} = 0.8947; p-value_{AS-stEEG} = 0,0028, p-value_{AS-SymAT} = 0,0315.

L'AS è più accurato rispetto allo stEEG e alla presenza di SymAT nell'identificazione dei AET. L'AS potrebbe dunque diventare uno strumento promettente nella diagnosi differenziale delle SAA.

Bibliografia

1. Alessandro, Lucas, Mario Ricciardi, Hernán Chaves, and Ricardo F. Allegri. 2020. "Acute Amnestic Syndromes." *Journal of the Neurological Sciences* 413.
2. Butler, Christopher R. et al. 2007. "The Syndrome of Transient Epileptic Amnesia." *Annals of Neurology* 61(6).
3. Arena, Julieta E., and Alejandro A. Rabinstein. 2015. "Transient Global Amnesia." *Mayo Clinic Proceedings* 90(2).

Poster

***DIAGNOSI E TRATTAMENTO
DELL'EPILESSIA***

Valutazione dei livelli di 3-O-metildopa su dried blood spots: screening per la diagnosi precoce del deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici

E. Amadori^{1,2}, A. Riva^{2,3}, S. Delfini², L. Siri^{2,4}, MS Vari^{1,2}, G. D'Onofrio^{1,2}, MM Mancardi^{2,3}, L. Franceschetti⁴, A. Baroni⁴, P. Striano^{1,2}

¹U.O.C. di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

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

³U.O.C. di Genetica Medica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

³U.O. di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Giannina Gaslini, Genova

⁴PTC Therapeutics

Il deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici è una rara malattia neurometabolica genetica, causata da mutazioni bialleliche nel gene DDC. Spesso si presenta in forma grave con un fenotipo neurologico complesso¹. Per la somiglianza con altre condizioni cliniche, risulta spesso sottodiagnosticata con conseguente ritardo diagnostico². L'obiettivo è quello di identificare pazienti affetti eseguendo un test di screening con successivo test genetico che confermi la diagnosi.

Sono stati reclutati bambini di età inferiore a 5 anni con ritardo dello sviluppo globale (DD) non meglio specificato. I campioni di sangue sono stati raccolti attraverso spots di sangue essiccato e analizzati per i livelli di 3-OMD. I dati clinici sono stati raccolti presso il nostro database locale.

Sono stati arruolati 29 pazienti (età media 2.9 anni). 8 (27.5%) pazienti hanno avuto crisi epilettiche, tra cui il 24% crisi tonico-cloniche e il 3.5% episodi di perdita del contatto. 10 (34.3%) pazienti presentavano microcefalia (27.5% primaria e il 6.8% secondaria). All'esame neurologico, 28 (96.6%) pazienti presentavano ipotonia (52% assiale e 44.6% globale), 6 (20.6%) pazienti presentavano nistagmo e 1 (3.4%) crisi oculogire. Disfunzioni autonome erano presenti in 9 (31%) pazienti, mentre disturbi del sonno in 1 (3.4%) paziente. Nessun test è risultato positivo.

Nonostante l'epilessia non rappresenti il fenotipo principale di tale condizione, va considerata nella diagnostica differenziale. Il test si è dimostrato pratico e quindi potenzialmente utile come screening al fine di effettuare una diagnosi precoce, per cui è auspicabile includere un numero maggiore di pazienti nello studio.

Bibliografia

1. T. Wassenberg, M. Molero-Luis, K. Jeltsh et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *rphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 18;12(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0522-z>.
2. C. Fusco, V. Leuzzi, P. Striano et al. Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency: results from an Italian modified Delphi consensus. *Ital J Pediatr.* 2021 Jan 21;47(1):13. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00954-4>.

Efficacia e tollerabilità del cannabidiolo altamente purificato in bambini ed adolescenti con sindrome di Lennox-Gastaut

D. I. Battaglia^{1,2}, I. Contaldo¹, M. Quintiliani¹, M.L. Gambardella¹, M. Perulli², I. Turrini², G. Marsella², E. Roller², M. Collotta², I. Scalabrini², M. De Biase², C. Veredice¹, E. Musto²

¹Dipartimento della salute della donna, del bambino e di sanità pubblica, Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS

² Dipartimento di Scienze della vita, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Studio osservazionale retrospettivo su efficacia e tollerabilità del Cannabidiolo altamente purificato (CBD) da GW pharmaceuticals plc, in pazienti affetti da sindrome di Lennox-Gastaut (SLG).

8 pazienti, età media 16 anni (range 8-19) affetti da SLG. Diagnosi effettuata sulla base del tipo di crisi, pattern EEG, disturbi cognitivi e del comportamento. Eziologia strutturale in 3, genetica in 3 e sconosciuta in 2. Al baseline effettuato studio epilettologico, esami ematochimici, valutazione della frequenza media delle crisi tramite diario dei genitori (6 mesi prima dell'inizio del CBD). Dose iniziale del CBD 2,5-5 mg/die, dose massima raggiunta 20 mg/die, tutti in add-on con clobazam e almeno altri due farmaci. Durata media follow-up: 12 mesi. È stata valutata la tollerabilità e la percentuale di riduzione delle crisi a 6- 12 mesi dall'inserimento del CBD. Sono stati considerati "responders" i pazienti con percentuale di riduzione della frequenza media delle crisi $\geq 50\%$.

L'inserimento del CBD in add-on ha determinato una riduzione di tutti i tipi di crisi in 5/8 (riduzione $\geq 50\%$ in 5/8) a 6 mesi. A 12 mesi è stato osservato mantenimento del miglioramento in 4/8. Osservati effetti collaterali in 2/8 e sospensione per scarsa efficacia in 2/8.

Il nostro studio, nonostante i limiti dovuti all'esiguità del campione, suggerisce che il CBD può essere un trattamento efficace e ben tollerato in bambini e adolescenti con SLG; sono necessari ulteriori studi al fine di individuare eventuale relazione della risposta terapeutica con l'eziologia. (max 250 parole)

Bibliografia

1. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.
2. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, Checketts D, Roberts C Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):419-428. doi: 10.1111/epi.14670. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30740695

Cenobamato in uso compassionevole in un gruppo di pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente: dati preliminari di efficacia e tollerabilità con particolare riguardo all'assessment cognitivo pre- e durante trattamento

A. Bellini¹, A. Ferrari¹, I. Pappalardo¹, C. Cabona¹, L. Marinelli^{1,2}, F. Villani¹

¹UO Neurofisiopatologia e Centro Epilessia IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

²Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Italy

Cenobamato è registrato negli USA per forme di epilessia focale con o senza evoluzione bilaterale tonico-clonica, in corso valutazione EMA.

I pazienti con epilessia focale farmaco-resistente (DRE) presentano elevata incidenza di deficit cognitivi, almeno in parte imputabili al carico farmacologico.

Obiettivo: valutare efficacia e tollerabilità di cenobamato in una popolazione di pazienti farmaco-resistenti in politerapia, monitorando il quadro cognitivo.

Cenobamato è stato fornito in uso compassionevole a pazienti maggiorenni con DRE del Centro Regionale per l'Epilessia, IRCCS Policlinico San Martino, Genova, previ esami ematici ed ECG, escluse pregresse reazioni allergiche.

Valutati responder rate, frequenza crisi media, retention rate, effetti avversi.

Valutato quadro cognitivo di tutti i pazienti al To (pre-trattamento) e al tempo T1 (6 mesi).

Coorte di 13 pazienti (5 maschi, 8 femmine), eziologia sintomatica n=8, criptogenici n=5, frequenza critica mediana 12 crisi/mese, in terapia concomitante con altri 3 farmaci (media). Follow up medio: 5.5 mesi (esclusi pazienti in titolazione).

A 6 mesi retention rate: 100%, responder rate >50%: 87.5%, responder rate >75%: 50%. Riduzione media crisi: 71,5%. Seizure free: 1.

Nessun evento avverso maggiore. Più comuni eventi avversi: sonnolenza n=2 e astenia n=2, diplopia n=1.

La valutazione cognitiva documenta deficit nel 83% dei pazienti; dato stabile a 6 mesi di trattamento.

I dati preliminari suggeriscono che cenobamato possa costituire una valida opzione terapeutica, per efficacia e sicurezza, nella nostra coorte di pazienti con DRE. La stabilità dei test cognitivi a 6 mesi suggerisce una buona tollerabilità anche sul versante cognitivo, di base già deficitario.

Bibliografia

1. Barbieri MA, Perucca E, Spina E, Rota P, Franco V. Cenobamate: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability Profile in the Treatment of Epilepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022 Jan 13;Riferimenti
2. Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005 Dec;7(4):708-14
3. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017 Jul;49:83-89

Cannabidiolo per il trattamento della Sindrome di Lennox-Gastaut in una piccola coorte di pazienti adulti: dati preliminari di efficacia, tollerabilità e maneggevolezza

A. Coccia¹, A. Bellini², A. Ferrari², I. Pappalardo², C. Cabona², L. Marinelli^{2,3}, F. Villani²

¹UO Clinica Neurologica, Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Italy

²UO Neurofisiopatologia e Centro Epilessia IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

³Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Italy

Il cannabidiolo (CBD) è approvato in Italia per il trattamento in add-on di pazienti affetti da Sclerosi Tuberosa (TSC) e, in associazione con clobazam, per pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) e Sindrome di Dravet (DS).

Obiettivo: valutare efficacia, tollerabilità e maneggevolezza di CBD.

Coorte di pazienti, affetti da LGS, afferenti al Centro Regionale Epilessia IRCCS San Martino, Genova, trattati con CBD. Raccolti dati demografici, clinici all'esordio, semeiologia critica, terapie concomitanti ed interazioni farmacologiche, dati neuroradiologici e neurofisiologici.

Coorte di 4 pazienti (3 femmine, 1 maschio), età media 29 anni (DS 11.4), tutti affetti da LGS, una con diagnosi concomitante di TSC. Tutti presentavano crisi polimorfe, pluriquotidiane.

Concomitante terapia anticrisi: media di 4.5 farmaci. La paziente affetta da TSC assumeva inoltre Everolimus.

Tre pazienti presentano lesioni strutturali alla RM encefalo (MCD, tuber, esiti di meningoencefalite), in un caso l'eziologia è criptogenetica. EEG: tre pazienti presentano anomalie epilettiformi diffuse, uno anomalie focali.

Durata media follow up: 4 mesi; dose media CBD: 6.7 ml. Responder rate >50%: 100%, seizure free n=1.

Effetti collaterali più comuni: sedazione all'inizio del trattamento e rialzo delle transaminasi; in 2 casi evidenziato incremento dei livelli plasmatici di valproato del 30% con necessità di aggiustamenti posologici delle terapie concomitanti ed attenta titolazione CBD.

I dati preliminari suggeriscono che CBD possa costituire per efficacia una valida opzione terapeutica in pazienti con LGS, a fronte di un profilo di tollerabilità e maneggevolezza da valutare con attenzione, soprattutto in relazione alle complesse politerapie concomitanti.

Bibliografia

1. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, Checketts D. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand.* 2021 Feb;143(2):154-163
2. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 7;4(4)
3. Lattanzi S, Trinká E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F. Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):1090-1098

Efficacia e tollerabilità del Perampanel come primo add-on in paziente con epilessia mioclonica ad esordio tardivo correlata a Sindrome di Down (LOMEDS): un case report

C. Corniello¹, F. Dono^{1,2}, S. Consoli¹, G. Evangelista¹, S. De Angelis¹, M. Onofrj¹, Stefano L. Sensi^{1,2}, F. Anzellotti³

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

²Neurologia molecolare, Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

³Centro Epilessie, Ospedale "SS Annunziata", Chieti

L'epilessia è una delle comorbidità più frequenti nei soggetti con sindrome di Down (DS) e presenta una prevalenza età-correlata, mostrando una distribuzione bimodale con il primo picco d'insorgenza nella prima infanzia ed il secondo nella quinta e sesta decade. L'epilessia mioclonica ad esordio tardivo nella sindrome di Down (LOMEDS), è caratterizzata dallo sviluppo di crisi miocloniche e tonico-cloniche generalizzate, associate ad un graduale deterioramento cognitivo e funzionale. Il decorso clinico si caratterizza per un aumento della frequenza delle mioclonie, sia con modalità generalizzata che focale, con progressiva farmacoresistenza [2]. Nel seguente case-report, analizziamo l'utilizzo del Perampanel come terapia aggiuntiva in un paziente con diagnosi di LOMEDS.

Paziente di 52 anni con DS, con insorgenza all'età di 36 anni di episodi critici caratterizzati da mioclonie diffuse ai quattro arti al risveglio, a cadenza giornaliera. L'EEG mostrava un rallentamento dell'attività di fondo, in banda theta, nelle derivazioni frontali bilaterali, con anomalie epilettiformi di tipo polipunta-onda diffuse. Dato lo scarso controllo degli episodi critici con il levetiracetam 1000mg/die, si aggiungeva in terapia Perampanel 2mg/die.

A seguito dell'introduzione del Perampanel in add-on alla terapia con Levetiracetam si è verificata una riduzione significativa della frequenza delle crisi pari a >75%, in assenza di effetti avversi.

Il caso riportato suggerisce l'efficacia della terapia con Perampanel a bassi dosaggi come terapia aggiuntiva in pazienti con LOMEDS, non responsivi al trattamento con un solo farmaco anticomiziale. L'utilizzo a bassi dosaggi consente inoltre di limitare l'insorgenza di effetti avversi indesiderati.

Bibliografia

1. McVicker RW, Shanks OE, McClelland RJ. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):528-532. doi:10.1192/bjp.164.4.528
2. De Simone R, Puig XS, Gélisse P, Crespel A, Genton P. Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure*. 2010;19(7):383-389. doi:10.1016/j.seizure.2010.04.008

Effetto della durata di malattia e dei farmaci anticrisi sui parametri elettrocardiografici interictali dei pazienti con epilessia: in medio stat virtus

G. Falcicchio¹, G. Milella¹, F. Negri¹, A.M. Alicino¹, M. Latorre², A. Agea³, T. Francavilla¹, M. Trojano¹, A. La Neve¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e organi di Senso, Università di Bari, Bari

²Cardiologia Universitaria, Policlinico di Bari, Bari

³U.O. Cardiologia, P.O. "San Giacomo", Monopoli, Bari

Alterazioni elettrocardiografiche interictali(AEI) in pazienti con epilessia(PCE) farmacoresistenti e/o successivamente andati incontro a SUDEP sono segnalate in studi pregressi, suggerendo un loro potenziale ruolo di biomarkers della SUDEP stessa. Obiettivo dello studio è correlare AEI in PCE con durata/tipo di epilessia, numero/classe di farmaci anticrisi(FAC), *seizure-freedom*.

Sono stati raccolti ECG di PCE afferiti in sede di Day-Service presso il nostro Centro tra gennaio 2020 e gennaio 2022, senza fattori di rischio cardiovascolare né terapia con farmaci con effetto sui parametri elettrocardiografici. Sono stati calcolati gli intervalli PQ,QT e QTc. Nel caso della durata di malattia è stata applicata una correlazione parziale, utilizzando sesso ed età come covariate per evitarne l'effetto confondente;per i restanti parametri è stata utilizzata l'analisi di Mancova.

Sono stati selezionati 237(108 M;129 F) PCE. Età mediana=33 anni(25-35). Durata mediana di epilessia=14 anni(6-26). Il PQ correla significativamente ed inversamente con la durata di malattia (R:-0.148;p=0.024),mentre il QTc in maniera significativa,ma diretta(R:0.235;p<0.0001). PCE che assumono 3-4 FAC presentano QTc significativamente maggiore(p=0.02) rispetto a chi ne assume 1-2. I farmaci sodio-bloccanti determinano allungamento del PQ(p=0.039) ed accorciamento del QTc(p=0.034). All'aumentare del numero di sodio-bloccanti, aumenta progressivamente il PQ(p=0.030). Nessuna significatività emerge considerando il tipo di epilessia. I PCE *seizure-free* presentano PQ significativamente più corto(p=0.029) dei non *seizure-free*. PCE senza crisi>5 anni mostrano PQ significativamente più corto(p=0.016) rispetto ai liberi da crisi<5 anni.

I risultati dello studio segnalano AEI in PCE in parte correlate alla durata di malattia, in parte al numero dei FAC e del loro meccanismo d'azione.

Bibliografia

1. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, Sander JW, Tan HL, Thijs RD. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Mar;86(3):309-13. doi: 10.1136/jnnp-2014-307772. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946773; PMCID: PMC4345521.
2. de Sousa JM, Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Res*. 2017 Jan;129:106-116. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.011. Epub 2016 Dec 20. PMID: 28043059.
3. Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy Behav*. 2019 Aug;97:304-312. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.038. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31279643.

Sicurezza ed efficacia del cannabidiolo purificato nel trattamento di un paziente con epilessia farmacoresistente e malattia di Wilson: descrizione di un caso e confronto con la letteratura

G. Ferrera¹, E. Ricci¹, A. Vignoli², MP. Canevini¹

¹Centro Regionale Epilessia, Dipartimento di scienze della salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

²Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Dipartimento di scienze della salute, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

La malattia di Wilson (MW), dovuta a mutazioni di ATP7B, determina accumulo patologico di rame prevalentemente in occhio, fegato ed encefalo (1). L'epilessia si manifesta nel 6,2- 14,5% dei casi (1). La scelta del farmaco antiepilettico deve considerare la frequente farmacoresistenza (9,7-15,3% dei casi) e l'associata disfunzione epatica (1).

Descrizione di un paziente e confronto con la letteratura.

Paziente (maschio, 49 anni), esordio di MW a 10 anni, (mutazione ATP7B c.3083 A>G in omozigosi), epilessia dai 17 anni divenuta farmacoresistente con crisi polimorfe di tipo focale, atonico, tonico e assenze atipiche. L'ultima risonanza magnetica cerebrale (47 anni) mostra atrofia globale e aree gliotiche (lobi frontali, temporale destro). Situazione crisi baseline: crisi focali motorie e assenze atipiche, plurisettimanali, spesso in cluster. Dopo l'aggiunta in terapia (valproato, clobazam, levetiracetam e rufinamide) di cannabidiolo purificato (10mg/kg/die), risulta libero da crisi da 3 mesi. Controlli seriati di transaminasi non hanno mostrato significativi aumenti.

Il caso presentato offre alcuni interessanti punti di discussione. Innanzitutto, nonostante la sottostante patologia con coinvolgimento epatico e il concomitante trattamento con valproato, non si è verificato rialzo degli enzimi epatici che rappresenta, in letteratura, uno dei più frequenti effetti collaterali (10% dei pazienti) (2). Inoltre, essendo stato ipotizzato che l'ipereccitabilità corticale nei pazienti con MW possa essere legata a stress ossidativo ed a neuroinfiammazione citochino-mediata (1), l'efficacia del cannabidiolo potrebbe risultare meccanismo-specifica, confermando il suo potenziale ruolo di antiossidante ed antinfiammatorio (3). Questa prima segnalazione suggerisce la sicurezza e l'efficacia del cannabidiolo per l'epilessia MW-relata.

Bibliografia

1. Kalita, J., Misra, U. K., Kumar, V., & Parashar, V. (2019). Predictors of seizure in Wilson disease: A clinico-radiological and biomarkers study. *Neurotoxicology*, 71, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.12.005>
2. Golub, V., & Reddy, D. S. (2021). Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*, 1264, 93–110. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_7
3. Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current neuropharmacology*, 17(10), 974–989. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>

Utilizzo di cannabidiolo in 12 pazienti con sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut afferenti alla Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta: valutazione di efficacia e tollerabilità

E. Freri¹, A. Morea², G. Didato³, R. Solazzi¹, L. Canafoglia⁴, M. Taddei¹, T. Granata¹, F. Ragona¹

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

²Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Bari

³UO Epilettologia clinica e sperimentale, Centro di Medicina del sonno, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴Dipartimento di Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Il cannabidiolo (CBD) è un fitocannabinoide non psicoattivo derivato dalla pianta di Cannabis sativa che ha mostrato effetti antiepilettici in modelli preclinici di epilessia ed è in fase di studio nel trattamento di diverse condizioni patologiche. Una formulazione orale liquida a base di olio di cannabidiolo purificato 100 mg/ml, approvata da FDA ed EMA ed attualmente in commercio, si è dimostrata essere efficace e sicura in studi clinici controllati condotti su pazienti con sindrome di Dravet e Lennox-Gastaut.

Descriviamo una casistica di 12 pazienti (4 con s. di Dravet e 8 con s. di Lennox-Gastaut, età 7-35 anni), afferiti alla Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, di cui è stata valutata efficacia e tollerabilità del trattamento con CBD. Sono stati effettuati valutazione clinica, neurofisiologica ed esami di laboratorio a To e a 1, 3, 6, 12 mesi e sono stati somministrati questionari pre e post-trattamento. Follow-up: 4mesi- 3anni. I 3 pazienti con follow-up più lungo sono stati trattati all'interno dello studio multicentrico compassionevole con CBD, un quarto paziente, in trattamento da 1 anno, ne ha usufruito grazie all'applicazione della legge 626 prima della commercializzazione del farmaco.

Il trattamento con CBD ha determinato una riduzione della frequenza e/o intensità delle crisi in 4 casi e un miglioramento di comportamento e partecipazione ambientale in 3. In 3 pazienti è migliorato il ritmo sonno-veglia. In un solo caso il trattamento è stato sospeso per rialzo marcato delle transaminasi, negli altri pazienti il trattamento è proseguito con una discreta tollerabilità.

Bibliografia:

1. Contin M., Mohamed S., Santucci M. et al. and CBD LICE Italy Study Group. Cannabidiol in Pharmacoresistant Epilepsy: Clinical Pharmacokinetic Data From an Expanded Access Program. *Front. Pharmacol.* 2021, vol.12:1-7.
2. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20.
3. Devinsky O, Patel AD, et al. Trial of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97.

Farmaci antiepilettici e predittori di severità di crisi epilettiche nelle encefaliti autoimmuni: Studio pilota in una popolazione di pazienti

A. Gaiani¹, S. Filipponi¹, R. Pertile², A. Rosati³, F. Boso¹, R. Tanel¹, S. Marangoni¹, B. Giometto^{4,1}

¹ U.O Neurologia, Ospedale Santa Chiara, APSS Trento

² Dipartimento di Epidemiologia Clinica e Valutativa, APSS Trento

³ U.O. Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università di Firenze

⁴ Università di Trieste

Nonostante le caratteristiche dell'epilessia nelle encefaliti autoimmuni siano state ampiamente descritte (ad esempio l'esordio subclinico, l'elevata frequenza di crisi, la farmacoresistenza), vi sono pochi dati sulla gestione delle crisi e sui fattori predittori di cronicizzazione (1,2). Dal momento che l'immunoterapia precoce è associata ad una prognosi migliore, specifici reperti clinici e neurofisiologici potrebbero garantire una diagnosi e un trattamento più tempestivi (3).

Abbiamo analizzato retrospettivamente una serie di 22 pazienti ricoverati presso la Neurologia dell'Ospedale Santa Chiara di Trento dal gennaio 2013 al gennaio 2020, con diagnosi di encefalite autoimmune da anticorpi anti Leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1), anticorpi anti N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) e anticorpi anti gamma aminobutyric-acid B receptor (GABA_BR), o di encefalite autoimmune sieronegativa. Sono state analizzate le seguenti variabili: il tipo di crisi, la frequenza delle crisi all'esordio e al follow up, la terapia antiepilettica, i reperti EEG e le immagini di RM encefalo.

Il Levetiracetam è stato il farmaco maggiormente prescritto all'esordio, mentre la Lamotrigina il più utilizzato al follow up. Non abbiamo identificato alcun pattern EEG specifico. Il ricovero in terapia intensiva, il riscontro di infiammazione liquorale e la presenza di alterazioni di segnale a livello del lobo temporale mesiale potrebbero svolgere un ruolo di fattori prognostici.

Bibliografia

1. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, van Donselaar CA, Majoie MHJM, Neuteboom RF, Sillevs Smitt PAE, Thijs RD, Titulaer MJ. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA_BR encephalitis. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):e2185-e2196. doi: 10.1212/WNL.0000000000007475. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30979857; PMCID: PMC6537134.
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341-1351. doi: 10.1111/epi.16571. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32544279.
3. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: Clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure*. 2016 Oct;41:26-41. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.002. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27450643; PMCID: PMC5042290

Efficacia di Perampanel a basse dosi in paziente con epilessia farmacoresistente in politerapia.

A. Laganà, P. D'Ambrosio, A. Magaudda, A. Labate

UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento Università degli Studi di Messina

Perampanel è un antagonista non competitivo, selettivo del recettore ionotropico del glutammato di tipo AMPA sui neuroni post-sinaptici, approvato come trattamento aggiuntivo delle crisi focali in adulti e adolescenti.

Descriviamo il caso di una paziente nata a termine da parto eutocico e gravidanza normocondotta con sviluppo psicomotorio apparentemente nella norma fino all'età di 12 mesi. Tuttavia, al 5° mese di vita sono esordite crisi convulsive dapprima febbrili e successivamente afebrili. Una RM encefalo evidenziava una displasia corticale tipo I e pertanto all'età di 7 anni veniva sottoposta a lobectomia frontale destra senza beneficio. A distanza di due anni una ulteriore callosotomia dava un lieve miglioramento sulle crisi ma una regressione psicomotoria. Le crisi vengono descritte dai genitori di frequenza plurimensile, della durata di 2-3 minuti e caratterizzate da deviazione del capo e dello sguardo a destra, emiclonie facciali, rigidità tonica dell'arto superiore destro e successivamente scosse coinvolgenti anche l'arto inferiore. Negli anni la paziente ha praticato diverse politerapie (Valproato, Vigabatrim, Topiramato, Fenobarbital, Levetiracetam) con varie combinazioni.

Giungeva alla nostra osservazione all'età di 16 anni, in terapia con levetiracetam 3500 mg/die, topiramato 150 mg/die vigabatrim 1000 mg/die con scarso controllo sintomatologico. All'esame obiettivo si presentava vigile, mutacica, parzialmente collaborante. Le era stata diagnosticata precedentemente una disabilità intellettiva di grado moderato. Veniva introdotto in terapia perampanel (dosaggio attuale 4 mg/die) con un controllo completo e prolungato delle crisi tale da consentire anche una lieve riduzione della posologia del topiramato e del levetiracetam.

Bibliografia

- 1. Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, Meletti S, Russo E. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. Expert Opin Pharmacother. 2017 Nov;18(16):1751-1764.*
- 2. Pascarella A, Iannone LF, Di Gennaro G, D'Aniello A, Ferlazzo E, Gagliostro N, Ursini F, Bonanni P, Paciello N, Romigi A, Aguglia U, De Sarro G, Russo E, Gambardella A, Labate A. The efficacy of perampanel as adjunctive therapy in drug-resistant focal epilepsy in a "real world" context: focus on temporal lobe epilepsy. J Neurol Sci. 2020 Aug 15;415:116903.*
- 3. Hsu WW, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong IC, Chan EW. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. CNS Drugs. 2013 Oct;27(10):817-27.*

Cannabidiolo e NORSE/FIRES: nuova opzione terapeutica?

S. Lattanzi¹, N. Foschi¹, L. Buratti¹, S. Malatini¹, C. Cagnetti²

¹Clinica Neurologica – Centro Epilessia, Azienda Ospedaliero Universitaria – Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

²UO Neurologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto

Il termine new-onset refractory status epilepticus (NORSE) descrive una presentazione clinica, non una specifica diagnosi, in un paziente senza epilessia attiva o altri preesistenti disordini neurologici rilevanti, con l'esordio di uno stato epilettico refrattario in assenza di una chiara causa acuta o attiva strutturale, tossica, o metabolica. La Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) è una sottocategoria del NORSE che richiede una precedente infezione febrile con inizio tra le 2 settimane e le 24 ore prima dell'esordio dello stato epilettico refrattario, con o senza febbre all'esordio dello stato epilettico.

L'obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura è stato sintetizzare le evidenze attualmente disponibili in merito all'utilizzo del cannabidiolo per il trattamento dei pazienti con NORSE/FIRES.

Gli studi pertinenti sono stati identificati attraverso una ricerca condotta su MEDLINE (Marzo, 2022) utilizzando i termini [cannabidiol and (new onset refractory status epilepticus OR fires OR Febrile Infection Related Epilepsy)].

Sono stati identificati 47 records, di cui 3 hanno riportato casi di pazienti con NORSE/FIRES trattati con cannabidiolo. Uno studio non ha riportato informazioni sulla tipologia e posologia di cannabidiolo ed è stato escluso. I pazienti descritti nei due studi inclusi sono risultati 8 (M:F=6:2), di età compresa tra 3 e 27 anni. Dopo l'inizio del trattamento con cannabidiolo altamente purificato in soluzione orale (dosaggio 15-25 mg/kg/die) si è osservata una riduzione significativa dell'attività epilettica in 7 pazienti.

Il trattamento con cannabidiolo può rappresentare una promettente strategia terapeutica in pazienti con NORSE/FIRES. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i meccanismi alla base della risposta clinica osservata.

Stato epilettico convulsivo focale come unica manifestazione di neurotossicità da Ciclosporina

F. Misirocchi¹, E. Mannini¹, S. Lazzari¹, V. Tontini¹, L. Zinno², I. Florindo²

¹Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

²Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Ospedale Maggiore di Parma

La Ciclosporina è un immunosoppressore efficace nella prevenzione del rigetto acuto di organo e lo sviluppo di una neurotossicità farmaco correlata è una complicanza frequente, caratterizzata da una vasta eterogeneità clinica. I sintomi si accompagnano solitamente ad eccessivi livelli ematici del farmaco, ma di rado anche a concentrazioni in range terapeutico, suggerendo la compresenza di fattori concorrenti, quali l'ipomagnesemia ed altre sostanze neurotossiche. Non infrequenti sono le crisi epilettiche, focali o generalizzate, con rari casi di stato epilettico, che si associano tipicamente al riscontro di Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES).

Metodi: caso clinico.

Presentiamo un caso di stato epilettico focale motorio in una paziente in terapia con Ciclosporina a seguito di trapianto epatico, caratterizzato clinicamente da crisi ripetute con deviazione del capo verso destra e clonie dell'arto superiore di sinistra, associate sull' EEG ad attività periodica ad evoluzione ritmica lateralizzata temporo-parietale destra (LPD+R). Il work-up diagnostico evidenziava livelli ematici di farmaco in range terapeutico ed una moderata ipomagnesemia, la RM encefalo (completata con MDC e modalità diffusione), eseguita in acuto, non presentava anomalie, escludendo la presenza di PRES. L' esame del LCR era negativo per patologie infettive favorite dall' immunosoppressione. Il quadro risultava parzialmente responsivo alla terapia antiepilettica (Levetiracetam 3000 mg, Lacosamide 400 mg), mentre regrediva completamente alla sospensione della Ciclosporina.

Il caso rappresenta un raro esempio di stato epilettico focale motorio come forma di neurotossicità da Ciclosporina a dosaggio terapeutico, manifestatosi in assenza di alterazioni alla RM e responsivo alla sospensione del farmaco.

Bibliografia

1. Johannes L. Zakrzewski (2003) Cyclosporin A-associated Status Epilepticus Related to Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Thalassemia, *Pediatric Hematology and Oncology*, 20:6, 481-486, DOI: 10.1080/08880010390220216
2. Dhar, Rajat (2017). Neurologic Complications of Transplantation. *Neurocritical Care*, doi:10.1007/s12028-017-0387-6
3. Appleton, R E; Farrell, K; Teal, P; Hashimoto, S A; Wong, P K (1989). Complex partial status epilepticus associated with cyclosporin A therapy.. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(9), 1068-1071. doi:10.1136/jnnp.52.9.1068

Effetti della terapia con Brivaracetam sulla connettività funzionale EEG in soggetti con Epilessia farmaco-resistente

F. Narducci¹, L. Ricci¹, J. Lanzone², M. Boscarino¹, C. Vico¹, B. Sancetta¹, V. Di Lazzaro¹, G. Assenza¹, M. Tombini¹

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

²Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Neuroscienze, Università di Tor Vergata, Roma

Il Brivaracetam (BRV) è un nuovo farmaco anticrisi approvato per la terapia aggiuntiva dei soggetti con epilessia focale, con un buon profilo di efficacia e sicurezza. Lo scopo di questo studio è valutare le modifiche indotte dal BRV sui parametri di connettività EEG.

In questo studio longitudinale, retrospettivo, abbiamo effettuato un'analisi quantitativa EEG comparando 23 soggetti con epilessia focale farmaco-resistente (SEFR) con 25 controlli sani (CS). Abbiamo classificato i soggetti con outcome clinico favorevole (riduzione della frequenza delle crisi > 50%) e outcome sfavorevole (nessuna modifica o riduzione < 50%) dopo un anno di terapia con BRV. Abbiamo studiato le modifiche della connettività EEG tramite il Phase Locking Value (PLV)¹, valutato con la media della connettività di tutti i canali di registrazione EEG. I parametri EEG sono stati comparati tra i SEFR prima (EEGpre) e 3 mesi dopo terapia (EEGpost) con BRV, rispetto ai CS.

Abbiamo dimostrato nei SEFR valori di connettività ridotti rispetto ai CS in tutte le condizioni esaminate (EEGpre, EEG post) ($p < 0.05$) e un aumento globale della connettività dopo 3 mesi dall'inizio della terapia con BRV. Nei soggetti con outcome favorevole, i valori di PLV in banda theta erano inferiori rispetto ai CS prima della terapia, ma non dopo la terapia ($p < 0.05$ corretto con Bonferroni).

Il BRV dopo 3 mesi di terapia ha indotto modifiche significative della connettività cerebrale, più evidenti (in banda theta) nel gruppo di soggetti con outcome favorevole, suggerendo una "normalizzazione" della connettività PLV.

Bibliografia

1. Brookes MJ, Hale JR, Zumer JM, et al. Measuring functional connectivity using MEG: methodology and comparison with fcMRI. *Neuroimage*. 2011;56(3):1082-1104.

Perampanel nello stato epilettico refrattario e super-refrattario ad eziologia infiammatoria

A. Nilo¹, C. Lettieri², A. Vogrig¹, M. Belluzzo², L. Verriello², G.L. Gigli^{1,3}, M. Valente^{1,3}, G. Pauletto²

¹SOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

²SOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

³Dipartimento di Area Medica, Università degli studi di Udine, Udine

Stanno emergendo numerose evidenze sul ruolo anti-infiammatorio e neuroprotettivo del Perampanel (PER), mediato dalla riduzione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie e dall'interferenza con i processi di apoptosi^{1,2}. Pertanto, il suo utilizzo nel trattamento di patologie caratterizzate da danno cerebrale su base infiammatoria, come lo stato epilettico (SE) ad eziologia autoimmune/infiammatoria, trova il proprio razionale. Nel nostro studio abbiamo valutato retrospettivamente l'efficacia di PER nel trattamento dello SE refrattario/super-refrattario³ ad eziologia verosimilmente infiammatoria.

Abbiamo analizzato i dati di 7 pazienti (5 F, 2 M; età mediana: 62 anni, range 42-91) affetti da SE refrattario/super-refrattario, resistente a farmaci di I, II e III linea, con un'eziologia infiammatoria (infiammazione sistemica vs. forma autoimmune) probabile o dimostrata.

Perampanel è stato somministrato come III farmaco in 4/7 pazienti e come IV farmaco in 3/7. La dose di carico mediana è stata 32 mg/die (range 16-36), con dose di mantenimento pari a 10 mg/die (range 4-12). In 5 pazienti lo SE era focale (motorio: 3/5; non motorio: 2/5), mentre in 2 era generalizzato non convulsivo. Tre casi presentavano uno stato infiammatorio sistemico (infezione da SARS-CoV-2: 2/3), quattro casi una forma autoimmune. Perampanel ha determinato la risoluzione dello SE entro 24 ore in 4/7 casi, ed entro 48 ore in 3/7.

I nostri dati supportano l'efficacia di PER nel trattamento dello SE refrattario e super-refrattario, confermando il suo ruolo anti-epilettico e avvalorandone il ruolo anti-infiammatorio, con la possibilità di un utilizzo precoce in forme di SE ad eziologia infiammatoria.

Bibliografia

1. Chen T, Dai S-H, Jiang Z-Q, et al. The AMPAR antagonist perampanel attenuates traumatic brain injury through anti-oxidative and anti-inflammatory activity. *Cell Mol Neurobiol*, 2017; 37(1): 43-52. Doi: 10.1007/s10571-016-0341-8.
2. Wu T, Ido K, Osada Y, et al. The neuroprotective effect of perampanel in lithium-pilocarpine rat seizure model. *Epilepsy Res*, 2017; 137: 152-158. Doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.06.002.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015; 56(10): 1515-23. Doi: 10.1111/epi.13121.

Efficacia e tollerabilità di Brivaracetam nel trattamento delle crisi in cluster: dati da un registro italiano multicentrico

N. Orlandi^{1,2}, S. Meletti^{1,2}, G. Pauletto³, A. Nilo⁴, F. Pescini⁵, A. Labate⁶, A. Laganà⁶, A. Magaudda⁶, A. Giordano⁷, S. Cavalli⁷, L. Zummo⁸, A. Sabetta⁹, C. Vollono¹⁰, P. Nazeiran¹¹, S. Zappulla¹², P. Laisa¹², S. Lattanzi¹³, N. Foschi¹³, D. Marino¹⁴, M. Piccioli¹⁵, R. Renna¹⁶, F. Giglia¹⁷, A. Zini¹⁸, M. Coletti-Moja¹⁹, G. d'Orsi²⁰

¹Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; ³Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine; ⁴Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Santa Maria della Misericordia, ASUFC, Udine; ⁵Stroke Unit, Ospedale Universitario Careggi, Firenze; ⁶Centro Epilessia, Dipartimento di Neurologia, AOU Policlinico "G. Martino", Messina; ⁷Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Guizzardi, Ragusa; ⁸Unità Operativa di Neurologia, A.R.N.A.S. Ospedale Civico-Di Cristina Benfratelli, Palermo; ⁹Centro Epilessia - S.C. Neurologia Universitaria, Policlinico Riuniti, Foggia; ¹⁰Unità di Neurofisiopatologia, Dipartimento di Geriatria, Neuroscienze e Ortopedia, IRCCS Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Università Cattolica, Roma; ¹¹ Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Ospedale Universitario Careggi, Firenze; ¹²Unità Operativa di Neurologia, PO Nuovo Umberto I, Enna; ¹³Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Politecnico delle Marche, Ancona; ¹⁴ Centro Epilessia, Unità di Neurologia, Dipartimento di Scienze Cardio-neuro-vascolari, Ospedale San Donato, Arezzo; ¹⁵Unità di Neurologia, PO San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma; ¹⁶Clinica Neurologica e Stroke Unit, Ospedale A. Cardarelli, Napoli; ¹⁷Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Giovanni Paolo II, Agrigento; ¹⁸Neurologia e Rete Stroke Metropolitana, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Maggiore, Bologna; ¹⁹ Divisione di Neurologia, Ospedale degli Infermi, Ponderano (Bi); ²⁰ Unità Operativa di Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Fg)

Determinazione del profilo di efficacia e tollerabilità di brivaracetam (BRV) nel trattamento delle crisi epilettiche in cluster (ARS)¹ in pazienti in età adulta (> 18 anni).

Studio retrospettivo multicentrico (18 centri). Il BRV è stato utilizzato con carico iniziale (1.82 mg/Kg) e seguente mantenimento (100 – 200 mg/die) per via endovenosa². Il farmaco è stato considerato efficace in caso di interruzione del cluster di crisi da 10 minuti fino a 6 ore dal termine dell'infusione. Abbiamo inoltre valutato la frequenza di crisi, l'eventuale evoluzione in stato epilettico (SE) e la tollerabilità al farmaco a 12 e 24 ore dal trattamento.

70 pazienti sono stati inclusi (età media 62 anni; 46% donne). Una diagnosi di epilessia era presente in 52 casi (74%), 27 dei quali con pregressi cluster/stati epilettici. BRV è stato somministrato come I° farmaco nel 72%, come II° nel 14% e come III° o successivo farmaco nel 14% dei casi. BRV ha determinato l'interruzione del cluster in 52 casi (74%) a 6 ore dall'infusione, 43 dei quali sono rimasti liberi da crisi fino a 24 ore dal trattamento (61%). L'utilizzo immediato di BRV (entro 1 ora dall'esordio del cluster) ha mostrato una maggiore probabilità di risposta favorevole (p = 0.01). Non sono stati riscontrati severi eventi avversi, ad eccezione di sonnolenza diurna e lieve irritabilità (5/70; 7%).

Il nostro studio ha mostrato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di BRV nel trattamento delle crisi in cluster.

Bibliografia

1. R. Fisher "Use of an online epilepsy diary to characterize repetitive seizures" *Epilepsy Behav.* 2015 Jun;47:66-71;
2. E. Santamarina "Use of intravenous brivaracetam in status epilepticus: A multicenter registry" *Epilepsia.* 2019 Aug;60(8):1593-1601.

Utilizzo del Perampanel in corso di stato epilettico in pazienti con epilessia nota

D. Passarelli¹, A.R. Guidi²

¹Neurologia ASL AVR sede di Ravenna, P.O. Faenza

²Neurologia ASL AVR sede di Ravenna

Sei pazienti (Pz.) con epilessia focale nota, controllata dalla terapia anticomiziale, hanno presentato nel corso della loro storia clinica epilettologica uno Stato Epilettico (SE). Il Perampanel (PER) è stato introdotto in terapia quando lo SE è divenuto super refrattario.

I sei Pz. presentavano un epilessia focale, ad eziologia eterogenea: 4 con epilessia sintomatica, di cui 2 con lesione evolutiva, 1 pz. con epilessia da encefalite automimune ed 1 pz. con epilessia criptogenica. Il controllo delle crisi era stato raggiunto per tutti, da almeno 6 mesi con una politerapia anticomiziale. Lo SE si è manifestato come non convulsivo in 4 pz. o emiconvulsivo in 2 pz. Per tutti la progressione è stata verso uno stato convulsivo generalizzato nonostante il potenziamento della terapia già in atto. PER è stato aggiunto in terapia a 2 -3 giorni dall'esordio dello SE ad una posologia compresa tra 8 - 12 mg/ die, in relazione al peso del paziente.

Lo SE è stato controllato, a 48 - 72 ore dall'introduzione di PER. Nei mesi successivi è stata ridotta la concomitante terapia anticomiziale. Tutti mantengono PER in terapia alla dose utilizzata all'esordio.

Il numero di Pz. preso in esame è molto piccolo, ma può suggerire l'impiego di PER nella stato epilettico anche a posologie inferiori rispetto a quanto figura dalle recenti pubblicazioni scientifiche.

Bibliografia

1. *Epilepsy Behav actions*. 2022 Mar;1 28:108583.; *Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review*. Dominique Q Perez, Adrian I Espiritu, Roland Dominic G Jamora
2. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10): *Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review* Siew-Na Lim , Tony Wu, Wei-En Johnny Tseng , Hsing-I Chiang, Mei-Yun Cheng, Wey-Ran Lin, Chia-Ni Lin
3. *Epilepsy Behav* 2018 Sep;86:179-186. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.004. Epub 2018 Jul 31. *Perampanel in the treatment of status epilepticus: A systematic review of the literature* Francesco Brigo, Simona Lattanzi, Alexandra Rohrer, Emilio Russo, Stefano Meletti, Elisabetta Grillo, Eugen Trinka

Diventare madre dopo una diagnosi di neoplasia cerebrale ed epilessia tumore-relata: l'importanza di un approccio multidisciplinare

G. Pauletto¹, A. Nilo², T. Ius³, M. De Agostini⁴, B. Tomasino⁵, A. Maialetti⁶, M. Valente², M. Maschio⁶

¹ SOC Neurologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

² SOC Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

³ SOC Neurochirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

⁴ SOC Ostetricia e Ginecologia, Presidio Ospedaliero Palmanova-Latisana, Udine

⁵ IRCCS E. Medea, Dipartimento/Unità Operativa Pasian di Prato, Udine

⁶ Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, IFO Istituto Regina Elena, Roma

Il progresso delle terapie chirurgiche ed oncologiche ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti con tumore cerebrale primitivo (PBT). La possibilità di programmare una gravidanza dopo diagnosi di PBT e di epilessia tumore relata (BTRE) deve essere contemplata nelle pazienti in età fertile¹. Vi sono pochi dati² sulla gestione combinata, oncologica, epilettologica ed ostetrica di queste pazienti .

Nel nostro studio, descriviamo l'outcome clinico di pazienti affette da PBT e BTRE, diventate madri dopo intervento chirurgico e, talora, chemio-radioterapia.

Abbiamo analizzato i dati di 10 pazienti (età mediana: 42 anni, range 32-60) che hanno avuto una gravidanza (età mediana alla gravidanza: 35.5 , range 25-55) dopo diagnosi oncologica e con farmaci anti-epilettici.

Le pazienti erano affette prevalentemente da gliomi. Nove sono state sottoposte a intervento neurochirurgico, cinque anche a chemio e/o radioterapia. Una seconda chirurgia è stata necessaria in quattro casi. Le gravidanze si sono verificate dopo il primo intervento. In tre casi, la recidiva è comparsa durante la gravidanza. Non si sono verificate complicanze ostetriche, non diabete gestazionale, non pre-eclampsia. In sette casi, è stato programmato il taglio cesareo. Si registra una malformazione fetale. Le pazienti sono rimaste principalmente in classe di Engel I.

Le donne con BTRE rappresentano una sfida per il Clinico. La diagnosi oncologica non dovrebbe precludere a priori la possibilità di diventare madre. La gestione multidisciplinare con adeguato counseling già alla diagnosi, garantisce adesione al follow up e alla terapia e permette di realizzare il desiderio di maternità in sicurezza.

Bibliografia

1. Zwinkels H, Dorr J, Kloet F, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Pregnancy in women with gliomas: a case series and review of the literature. *J Neurooncol* 2013, 115: 293-301
2. Pallud J, Duffau H, Razak RA et al. Influence of pregnancy in the behavior of diffuse gliomas: clinical cases of a French glioma study group. *J Neurol* 2009, 256: 2014-2020

Efficacia antiepilettica e possibile ruolo antiproliferativo del perampanel nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme: case series e review della letteratura

P. Penza¹, V. Canoro, C. Di Blasi, G. Cantatore², P. Barone¹

¹U.O.C di Neurologia AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona- Salerno

²U.O. C. di Neurochirurgia AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona-Salerno

Il glioblastoma multiforme è un tumore a rapidissima crescita frequentemente associato ad epilessia farmaco-resistente. Il glutammato sembra promuovere sia la progressione del tumore che l'eccitotossicità. Lo standard di cura include chirurgia, radioterapia e chemioterapia e la terapia antiepilettica. Riportiamo una serie di pazienti (4 adulti ed un bambino di 11 anni con diagnosi di glioma di alto grado ed epilessia farmaco-resistente) trattati con perampanel in add-on. Sono stati valutati la risposta alla terapia antiepilettica in termini di seizure freedom o di riduzione di oltre il 50% delle crisi. Outcome secondario: sopravvivenza dall'esordio dei sintomi e dall'inizio della terapia con perampanel.

3 dei 5 pazienti adulti sono deceduti con sopravvivenza superiore all'anno, e hanno tutti presentato una risposta alla terapia farmacologica con perampanel in add-on (con periodi di seizure free superiori a tre mesi).

In particolare segnaliamo la sopravvivenza superiore ai 3 anni dall'esordio della malattia dell'unico paziente pediatrico della nostra serie e la risoluzione di uno stato epilettico refrattario di un paziente maschio di 80 anni, IDH1 mutato (R132H) trattato chirurgicamente e ricoverato per stato epilettico mioclonico facio-brachio-crurale sinistro con coscienza parzialmente preservata e refrattario alla terapia antiepilettica con lacosamide e levetiracetam. Conclusioni: i nostri casi confermano le iniziali osservazioni in vitro ed in vivo di efficacia del perampanel nel controllare l'epilessia farmaco-resistente associata a gliomi e il possibile effetto antiproliferativo, che richiede ulteriori e approfondite osservazioni nell'ambito di studi randomizzati controllati multicentrici

Bibliografia

1. Vecht C, Duran-Peña A, Houillier C, Durand T, Capelle L, Huberfeld G. Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: early observations. *J Neurooncol.* 2017 Jul;133(3):603-607. doi: 10.1007/s11060-017-2473-1. Epub 2017 May 10. PMID: 28492978.
2. Salmaggi A, Corno C, Maschio M, Donzelli S, D'Urso A, Perego P, Ciusani E. Synergistic Effect of Perampanel and Temozolomide in Human Glioma Cell Lines. *J Pers Med.* 2021 May 10;11(5):390. doi: 10.3390/jpm11050390. PMID: 34068749; PMCID: PMC8150827.
3. Lange F, Hörnschemeyer J, Kirschstein T. Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy. *Cells.* 2021 May 17;10(5):1226. doi: 10.3390/cells10051226. PMID: 34067762; PMCID: PMC8156732.

Efficacia e tollerabilità del Cenobamato in pazienti adulti con crisi focali farmaco-resistenti: studio in real-world

N. Pietrafusa¹, C. Calabrese¹, I. Tondo², F. Vigevano³, N. Specchio¹

¹Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Unità di Psicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Con questo studio, abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità del Cenobamato (CNB), in una serie di pazienti adulti con epilessia farmaco-resistente arruolati consecutivamente nell'ambito di un programma di Early Access Programm presso l'Ospedale Bambino Gesù di Roma, in un contesto di real-world.

In questo studio prospettico, indipendente, in aperto, il CNB è stato somministrato in add-on, ad una dose iniziale di 12,5 mg/kg/die titolata fino a 400 mg/kg/die o fino alla dose massima efficace/tollerata. Le crisi epilettiche sono state registrate in un diario dal paziente. Gli effetti collaterali sono stati valutati ad ogni visita.

Sono stati arruolati quarantadue pazienti, con un'età media di 24,9 anni (intervallo interquartile [IQR] = 21,1-30,3). Trentasette pazienti (88,1%) hanno completato l'analisi di efficacia. Il follow-up mediano è stato di 10,0 mesi (IQR = 4,2-9,5). La riduzione mediana della frequenza delle crisi è stata del 62,4 %, mentre il responder rate è stato del 56,7 %. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati vertigini e diplopia. Saranno inoltre presentati i dati di laboratorio, ECG e di valutazione neuropsicologica (PM38, TMT A-B, QOLIE 31, PedsQL, ABAS II, Vineland II, CBCL, PHQ9 e GAD7).

In questo studio di real-world, il CNB ha determinato una riduzione clinicamente significativa della frequenza delle crisi epilettiche nella maggior parte dei pazienti ed è stato ben tollerato.

Bibliografia

1. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jan;19(1):38-48.
2. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322.

Utilizzo del Cannabidiolo nel disturbo da deficit di CDKL5: descrizione di un caso clinico esemplificativo

M. Quintiliani¹, E. Musto², M. Perulli², C. Veredice¹, M.L. Gambardella¹, I. Contaldo¹, D.I. Battaglia^{1,2}

¹ Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Area Salute del Bambino, UOS Diagnosi e Cura delle Epilessie Farmacoresistenti, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

² Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Univeristà Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il disordine da deficit di CDKL5 (CDD) è una encefalopatia epilettica e dello sviluppo a esordio precoce, caratterizzata da epilessia farmacoresistente, grave ritardo psicomotorio e comorbidità associate. Dal 2014 vi sono descrizioni aneddotiche dell'utilizzo del cannabidiolo (CBD) nella CDD. In un solo studio, l'efficacia del CBD è stata analizzata in 17 pazienti con CDD, con significativa riduzione della frequenza delle crisi e buona tollerabilità. Non sono presenti dati riguardo l'efficacia a lungo termine.

Descriviamo il caso di una bambina di 9 anni con esordio critico all'età di 2 mesi con spasmi. Gli approfondimenti diagnostici hanno evidenziato una mutazione intronica nel gene CDKL5 (dupl1q44) causativa di malattia. Il decorso clinico è tipico della CDD. Per fallimento di diverse associazioni farmacologiche, all'età di 5 anni ha iniziato ad assumere Bedrolite, sostituito dopo un anno da preparazione galenica con cristalli di CBD. All'età di 8 anni ha inserito in sostituzione CBD altamente purificato da GW pharmaceuticals plc, fino al dosaggio di 20mg/kg/die. Sono stati analizzati l'andamento della tipologia, frequenza e intensità delle crisi e le modifiche del quadro elettroencefalografico e psicomotorio nel corso della terapia con CBD. L'inserimento del CBD ha consentito la riduzione della frequenza delle crisi di circa il 50%, e scomparsa delle crisi tonico-cloniche generalizzate con CBD altamente purificato. Non segnalati effetti collaterali. Si è osservato miglioramento della partecipazione ambientale della bambina.

Il nostro caso potrebbe contribuire alla descrizione degli effetti di diverse preparazioni a base di CBD sul quadro clinico della CDD con un follow-up di 4 anni.

Bibliografia

1. Dale T, Downs J, Olson H, Bergin AM, Smith S, Leonard H. Cannabis for refractory epilepsy in children: A review focusing on CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res.* 2019 Mar;151:31-39. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.02.001.
2. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, Szaflarski JP, Wilfong A, Clark GD, Park YD, Seltzer LE, Bebin EM, Flamini R, Wechsler RT, Friedman D. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018 Sep;86:131-137. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013.
3. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol.* 2018 Sep 12;9:759. doi: 10.3389/fneur.2018.00759.

Efficacia della temozolomide nel trattamento dello stato epilettico non convulsivo secondario a glioblastoma multiforme

L. Rapisarda, A. Granata, F. Abate, D. Messina, D. Cristiano, G. Berardi, M. Plastino

Department of Neuroscience, "S. Giovanni di Dio" Hospital, Crotona, Italy

I dati sul trattamento dello stato epilettico (SE) non convulsivo sono controversi. Evidenze aneddotiche suggeriscono un'efficacia antiepilettica della temozolomide¹⁻².

È stata effettuata valutazione clinica, elettrofisiologica e di neuroimaging di un paziente con stato epilettico non convulsivo refrattario secondario a glioblastoma multiforme.

Un uomo di 67 anni destrimane affetto da glioblastoma multiforme in sede parieto-occipitale sinistra, parzialmente asportato e successivamente trattato mediante radioterapia e chemioterapia con temozolomide. Un mese dopo la fine del primo ciclo di chemioterapia il paziente ha presentato uno stato confusionale associato ad afasia fluente. Gli esami ematochimici risultavano nella norma, la RM dell'encefalo non evidenziava una progressione di malattia. L'EEG documentava uno SE focale caratterizzato da anomalie parossistiche periodiche lateralizzate a maggior espressione in sede emisferica sinistra. Il trattamento antiepilettico con midazolam in bolo ha determinato una normalizzazione temporanea del tracciato. È stata impostata una politerapia con levetiracetam 3 g/die, lacosamide 400 mg/die, fenobarbitale 100 mg/die, clobazam 20 mg/die e midazolam in infusione continua, che non hanno modificato il quadro clinico ed elettrofisiologico. Dopo 7 giorni il paziente ha iniziato la terapia con temozolomide 420 mg/die per 5 giorni che ha determinato la risoluzione dello SE. Ad un successivo controllo ad un mese, il quadro EEG-grafico appariva immutato, nonostante l'evidenza di un peggioramento dello stato di coscienza e del neuroimaging.

La temozolomide potrebbe avere efficacia anti-epilettica di per sé nel trattamento dello SE focale non convulsivo refrattario secondario a glioblastoma multiforme, indipendentemente dalla riduzione della massa tumorale.

Bibliografia

1. *JH Sherman, K Moldovan, HK Yeoh et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. J Neurosurg. 2011 Jun;114(6):1617-21.*
2. *JAF Koekkoek, L Driven, JJ Heimans et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 Apr;86(4):366-73.*

Perampanel nel trattamento dello Stato Epilettico: casi clinici

R. Renna¹, M. Napolitano¹, F. Pagliuca², M. Pagliuca³, V. Andreone¹

¹ UOSC Neurologia – Stroke Unit, AORN A. Cardarelli, Napoli

² Università degli Studi di Palermo, Policlinico P. Giaccone, Palermo

³ Centro Emicenter, Napoli

I recettori AMPA (AMPA-R) sono i principali mediatori della neurotrasmissione eccitatoria glutammato-mediata e hanno una funzione cruciale nella diffusione dell'attività epilettica. Perampanel (PER) è il primo antagonista non-competitivo degli AMPA-R e può avere un ruolo nel trattamento dello stato epilettico (SE).[1-2]

Valutare la risposta di PER in differenti tipi di SE.

Tre pazienti con SE sono stati trattati con carico di PER. Il primo caso è quello di una donna di 49 anni con glioblastoma multiforme, ricoverata per SE focale. Dopo il fallimento di antiepilettici di prima e seconda linea (diazepam e levetiracetam), veniva effettuato carico di PER di 8 mg. Il secondo caso è quello di una donna di 38 anni con sindrome di Lennox Gastaut, ricoverata per SE convulsivo generalizzato. Lo SE risultava refrattario a diazepam e fenitoina. Veniva effettuato carico di PER di 12 mg per SNG. L'ultimo caso è un ragazzo di 17 anni affetto da paralisi cerebrale infantile ed epilessia farmaco-resistente, ricoverato per SE convulsivo. Il paziente, già in terapia con PER 4 mg, veniva sottoposto a carico di 8 mg di PER soluzione via PEG.

In tutti i tre casi si assesta a risoluzione dello SE, rispettivamente dopo 8 ore nel primo caso e dopo circa 2 ore nel secondo caso e terzo caso. In tutti i casi l'efficacia del PER è stata duratura.

Il 30-40% degli SE non risponde a terapie di prima e seconda linea.[3] L'uso di farmaci che hanno come target meccanismi non-GABAergici può essere utile per migliorare l'outcome di questi pazienti.

Bibliografia

1. French JA et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54:117-125.
2. Lim SN et al. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol*. 2021;268:3744-3757.
3. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2010;51:251-256.

Quattro farmaci anticrisi, tre generazioni, due outcome: ne resterà soltanto uno?

R. Roberti, G. Di Gennaro, E. Russo, COMPARE Study Group

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Sono stati recentemente approvati nuovi farmaci per il trattamento dell'epilessia, ancora carenti di informazioni su efficacia e sicurezza, soprattutto comparative^{1,2}. L'obiettivo dello studio è comparare la sicurezza e l'efficacia di brivaracetam, eslicarbazepina acetato, lacosamide e perampanel, nei pazienti adulti affetti da epilessia focale farmaco-resistente.

Studio retrospettivo che ha coinvolto 22 Centri italiani di Neurologia. Per ciascun farmaco sono stati valutati il tasso di risposta (riduzione $\geq 50\%$ della frequenza delle crisi), la percentuale di pazienti liberi da crisi, il tasso di dropout e di reazioni avverse.

Questa analisi ad interim include 434 pazienti (52.3% femmine, età media 46.5 anni, con crisi principalmente mensili (42.2%) in trattamento con lacosamide (28.34%), perampanel (26.73%), brivaracetam (23.50%), eslicarbazepina acetato (21.43%). All'ultimo follow-up disponibile, i tassi di risposta sono risultati rispettivamente: 35.3% (brivaracetam), 31.2% (eslicarbazepina acetato), 26% (lacosamide), 21% (perampanel). La percentuale di pazienti liberi da crisi era 21.5% con eslicarbazepina acetato, 17.7% con perampanel, 10.6% con lacosamide, 9.8% con brivaracetam, mentre quella di dropout era 20.1% con perampanel, 16.7% con brivaracetam, 16.3% con lacosamide e 11.8% con eslicarbazepina acetato. Il 25.2% dei pazienti trattati con lacosamide ha sperimentato almeno un evento avverso, seguono perampanel (25%), eslicarbazepina acetato (9.7%) e brivaracetam (5.9%). Le valutazioni comparative non hanno evidenziato differenze statisticamente significative in termini di efficacia e sicurezza.

Non sembra ci sia un farmaco più efficace o sicuro nel trattamento dei pazienti adulti affetti da epilessia focale farmaco-resistente, ma sono necessari studi prospettici e coorti più ampie per confermare il dato.

Bibliografia

1. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606-638. doi: 10.1124/pr.120.019539. PMID: 32540959; PMCID: PMC7300324.
2. Kwok CS, Johnson EL, Krauss GL. Comparing Safety and Efficacy of "Third-Generation" Antiepileptic Drugs: Long-Term Extension and Post-marketing Treatment. *CNS Drugs.* 2017 Nov;31(11):959-974. doi: 10.1007/s40263-017-0480-6. PMID: 29204953.

Poster

***EPILETTOLOGIA
IN ETÀ ADULTA E ANZIANA***

Un caso di Creutzfeldt-Jakob Heidenhain Variant: l'importanza dell'EEG nel work-up diagnostico nel follow-up

A. Antonioni¹, E. Fallica², V. Govoni¹, D. Fiorillo¹, F. Carta¹, E. Cesnik²

¹ U.O. di Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

² Centro Epilessia, U.O. di Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

La variante Heidenhain della malattia sporadica di Creutzfeldt-Jakob (s-CJD) rappresenta un'encefalopatia prionica con esordio predominato da sintomi visivi, espressione di localizzazione occipitale della proteina prionica. Presentiamo un caso atipico di s-CJD, preceduto da disturbi del sonno REM (RBD) e sottoposto a follow-up elettroencefalografico.

Un uomo di 66 anni perveniva alla nostra attenzione per disturbi del sonno compatibili con RBD, esorditi da un anno. Veniva sottoposto a EEG e RMN encefalo, risultati non significativi. A distanza di 6 mesi il paziente sviluppava subacutamente disturbi del campo visivo di destra, associati a cefalea, con evidenza al neuroimaging di lesione corticale parasagittale bilaterale. L'EEG successivo documentava la comparsa di anomalie puntute in sede occipitale sinistra, con brevi fasi ad andamento periodico (LPDs). Clinicamente rimaneva stabile per circa un mese, con persistenza al follow-up elettroencefalografico di LPDs. Successivamente si assisteva a una evoluzione sul piano cognitivo comportamentale, con conseguente ospedalizzazione e evidenza di un peggioramento del periodismo EEG che diviene bilaterale e con tendenza alla diffusione. Veniva di seguito predisposto esame liquorale con rilievo della proteina prionica allo studio RT-QuIC.

Il caso, compatibile con variante Heidenhain di s-CJD, ha presentato diverse criticità diagnostiche, tanto da orientare inizialmente verso un quadro di leucoencefalopatia posteriore transitoria reversibile. Il follow-up EEG ha tuttavia consentito di cogliere precocemente la comparsa di un pattern periodico suggestivo per patologia prionica, precedendo lo sviluppo del disordine cognitivo-comportamentale. La presenza di RBD prima dell'esordio clinico sarebbe da considerarsi un "biomarker" di encefalopatia neurodegenerativa prionica.

Bibliografia

1. S Kropp, W J Schulz-Schaeffer, M Finkenstaedt, C Riedemann, O Windl, B J Steinhoff, I Zerr, H A Kretzschmar, S Poser. *The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease.. Arch Neurol.* 1999 Jan;56(1):55-61.
2. S. Muthusamy, P.Garg, R. V. Chandra, U. Seneviratne. *How common are seizures in the heidenhain variant of creutzfeldt-jakob disease? A case report and systematic review J Clin Neurosci.* 2021 Apr;86:301-309.
3. Kang P, de Bruin GS, Wang LH, Ward BA, Ances BM, Lim MM, et al. (2016). *Sleep Pathology in Creutzfeldt-Jakob Disease. J Clin Sleep Med*, 2016, 12:1033-1039.

Stato epilettico non convulsivo refrattario indotto da iniezione intratecale di tiocolchicoside (TCC): un case report

S. De Angelis¹, G. Evangelista¹, F. Dono¹, S. Consoli¹, V. Pozzilli¹, D. Calisi¹, M. Russo¹, C. D'Orazio¹, A. D'Andreagiovanni², G. Montesano², S. Rapini², M. Caulo¹, M. Onofri¹, F. Anzellotti³

¹ Department on Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti; ² Department of Neurology, "S.Spirito" Hospital, Pescara; ³ Department of Neurology, Epilepsy Center, "SS Annunziata" Hospital, Chieti

La tiocolchicoside (TCC) è una molecola semisintetica analoga della colchicina frequentemente utilizzata in ambito clinico per i suoi effetti miorilassanti, antinfiammatori e analgesici, ed in particolare nel trattamento della lombalgia in associazione ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Il trattamento con TCC per via intramuscolare è efficace, sicuro e ben tollerato, come dimostrato da diversi trials clinici randomizzati in doppio cieco. Sebbene il meccanismo d'azione della tiocolchicoside non sia ancora ben compreso, alcuni studi hanno suggerito un'inibizione della trasmissione GABAergica a livello di un sottotipo corticale del recettore GABA-A; questo particolare meccanismo potrebbe spiegarne gli effetti di riduzione della soglia convulsiva osservati in modelli murini. Nel nostro case report descriviamo un caso di Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE) ad esordio acuto in una paziente adulta in salute e senza precedenti anamnestici di epilessia, lesioni cerebrali o alterazioni della BEE in seguito ad erronea iniezione intratecale di tiocolchicoside, somministrata per il trattamento della lombalgia. Il suddetto caso di NCSE, comparso nel contesto di un'encefalite tossica indotta da TCC, dimostra l'attenzione necessaria nel trattamento della lombalgia: sebbene la European Medicines Agency indichi l'uso della TCC come decontratturante in associazione ad altre classi di analgesici, questo può essere associato a diversi effetti avversi pericolosi per la vita; in linea con queste evidenze la European Medicines Agency's Committee on Human Medicinal Products (CHMP) ha raccomandato una restrizione a livello europeo delle indicazioni autorizzate per i farmaci, orali o iniettivi, contenenti tiocolchicoside. Inoltre, in accordo a quanto detto, l'iniezione intratecale di tiocolchicoside dovrebbe essere evitata.

Bibliografia

1. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014; 4(2): 101-105. doi:10.4103/2229-516X.136789
2. De Riu PL, Rosati G, Sotgiu S, Sechi G. Epileptic seizures after treatment with thiocolchicoside. *Epilepsia.* 2001; 42(8): 1084-1086. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.0420081084.x
3. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Tanno LK, Ensina LF, Motta AA, Kalil J. Epileptic seizure after treatment with thiocolchicoside. *Ther Clin Risk Manag.* 2009; 5(3): 635-637. doi:10.2147/term.s4823
4. Plotka C, Jequier R. Thiocolchicoside, pharmacological study. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1957; 109(3-4): 386-399.
5. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus—approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015; 49: 158-163. doi:10.1016/j.yebeh.2015.05.007
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
7. Hatch DM, Atito-Narh E, Herschmiller EJ, Olufolabi AJ, Owen MD. Refractory status epilepticus after inadvertent intrathecal injection of tranexamic acid treated by magnesium sulfate. *Int J Obstet Anesth.* 2016; 26: 71-75. doi:10.1016/j.ijoa.2015.11.006
8. Akil E, Varol S, Guzel A, Gomez C. Status epilepticus induced by intrathecal bupivacaine use: a case report. *J Clin Exp Investig.* 2014; 5(1): 108-111. doi:10.5799/ahinjs.01.2014.01.0371
9. Soldozy S, Patel A, Yaeger K, et al. Inadvertent intrathecal administration of daunomycin resulting in fatality: case report and therapeutic considerations. *eNeurologicalSci.* 2020; 22:100297. doi:10.1016/j.ensci.2020.100297
10. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents.* 2016; 16(1): 48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48
11. Valk J, van der Knaap MS. Toxic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13(2): 747-760.
12. Repple J, Haessner S, Johnen A, et al. Intravenous methadone causes acute toxic and delayed inflammatory encephalopathy with persistent neurocognitive impairments. *BMC Neurol.* 2021; 21(1): 85. doi:10.1186/s12883-021-02108-9
13. Hageman G, van der Hoek J, van Hout M, et al. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol.* 1999; 246(3): 198-206. doi:10.1007/s004150050334
14. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. EMA/CHMP/970057/2011.
15. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection. EMA/40615/2014.

Risultati dello Studio STEPPER: Status Epilepticus in Emilia Romagna

L. Di Vito¹ on behalf of the STEPPER study group*

*STEPPER Study Group: P. Tinuper, R. Michelucci, S. Meletti, M. Zanello, L. Vignatelli, S. Mazzoni, MC. Casadio, F. Bisulli, A. Zini, E. Pasini, M. Tappatà, M. Romoli, C. Coniglio, R. Rinaldi, P. De Massis, I. Naldi, G. Giovannini, G. Turchi, N. Orlandi, A. Marudi, G. Monti, A. Pignatti, R. Rizzi, M. Russo, I. Florindo, L. Zinno, V. Tontini, E. Picetti, C. Giorgi, E. Fallica, E. Cesnik, M. Pugliatti, E. Marchesi, C. Bompreszi, Y. Bartolini, G. Bini, C. Leta, D. Passarelli, A. Guidi, FD. Baccarini, M. CurròDossi, G. Bernabè, F. Ceccaroni, M. Volpini

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Epilessia

Lo SE (stato epilettico) è una delle principali emergenze neurologiche. Diversi studi condotti in Emilia Romagna (ER) dimostrano come la mortalità sia ancora elevata e variabile nelle diverse zone: 39% Bologna (1), 31,5% Modena (2), 50% a Parma (3).

Abbiamo condotto uno studio prognostico multicentrico sullo SE coinvolgendo 17 unità neurologiche e di terapia intensiva in ER e San Marino (STEPPER–bando 2016 Ricerca finalizzata ordinaria RF-2016-02361365).

STEPPER si propone di studiare incidenza, caratteristiche cliniche, fattori prognostici dello SE nella popolazione adulta dell'ER con particolare focus su SE refrattario e SE non convulsivo (NCSE) e di identificare e diffondere raccomandazioni per la gestione ottimale dello SE

Risultati 610 casi reclutati tra il 2019 e il 2021, 55% femmine, età media 70 anni. 52 % degli SE con sintomi motori preminenti, 46% NCSE, 42% ad esordio intraospedaliero. L'eziologia è nota nell'87% degli SE (acuta 49%, remota 27%, progressiva 20%, sindrome epilettica definita 3%). Punteggi medi STESS 2.9 ed EMSE 70.8, ranking medio preSE 2.15. Il 30,2 % degli SE è refrattario. I farmaci anticrisi risultano i più utilizzati ben oltre la seconda linea di trattamento. A 30 giorni dall'esordio la mortalità è del 27,8%, il ranking medio è 2.95.

Si conferma un'elevata mortalità a 30 giorni dello SE. Gli elevati punteggi EMSE sono in linea con la prognosi sfavorevole. La scarsa aderenza alle linee guida di trattamento dello SE potrebbe influire sulla scarsa prognosi almeno in parte dei casi.

Bibliografia

1. Vignatelli, L., Tonon, C. and D'alexandro, R. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003, 44: 964-8.
2. Giovannini, G., Monti, G., Tondelli, M. et al. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores. *Seizure*, 2017, 46: 31-37.
3. Mutti, C., Sansonetti, A., Monti, G. et al. Epidemiology, management and outcome of status epilepticus in adults: single-center Italian survey. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2022, 43: 2003-13.

Caratterizzazione clinica e strumentale dei pazienti con epilessia ad esordio tardivo

Padova, 8-10 giugno 2022

J.C. DiFrancesco¹, M. Romoli², A. Labate³, E. Chipi², N. Salvadori², C.A. Galimberti⁴, D. Perani⁵, C. Ferrarese¹, C. Costa²

¹Neurologia, Osp ASST S. Gerardo, Università Milano - Bicocca, Monza

²Neurologia, Osp S. Maria della Misericordia, Università di Perugia, Perugia

³Neurofisiopatologia, Dipt BIOMORF, Università di Messina, Messina

⁴Centro epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

⁵Medicina nucleare, Osp S. Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

L'epilessia rappresenta la terza condizione neurologica più frequente nell'anziano, dopo ictus e demenza. Con il progressivo invecchiamento della popolazione generale, il numero di pazienti con epilessia ad esordio tardivo (Late-Onset Epilepsy; LOE) è in costante crescita. Le cause più comuni di LOE sono strutturali, principalmente secondarie a malattie cerebrovascolari o infettive, tumori cerebrali, traumi e condizioni metaboliche o tossiche. Al fine di identificare le possibili cause della malattia, con un impatto importante in termini di trattamento e prognosi, i pazienti LOE dovrebbero sempre essere sottoposti ad un'esaustiva caratterizzazione fenotipica.

In questo lavoro, abbiamo raccolto una rassegna dettagliata delle principali tecniche cliniche e strumentali per l'adeguata caratterizzazione dei pazienti con LOE nella pratica clinica.

La caratterizzazione della LOE comprende valutazioni di primo livello: anamnesi approfondita, analisi ematochimiche (per escludere alterazioni elettrolitiche o endocrine), valutazione cardiovascolare (per escludere la natura non epilettica), indagini neuroradiologiche (TC e RM encefalo), EEG. Nel caso in cui queste indagini risultassero negative, i pazienti dovrebbero essere sempre sottoposti ad approfondimenti di secondo livello, da selezionare caso per caso: analisi CSF (per escludere cause infettive, neurodegenerative o autoimmunitarie), valutazione del profilo neuropsicologico e TC/PET cerebrale (per escludere una causa neurodegenerativa).

Nonostante un'accurata caratterizzazione del fenotipo, le cause di LOE rimangono sconosciute in una parte considerevole di pazienti, così definita come epilessia ad esordio tardivo di origine sconosciuta (LOEU). Questo lavoro mira a fornire uno strumento facile ed efficace che supporti l'attività di routine dei medici che affrontano LOE.

Bibliografia

1. DiFrancesco JC, Labate A, Romoli M, Chipi E, Salvadori N, Galimberti CA, Perani D, Ferrarese C and Costa C (2022) Clinical and Instrumental Characterization of Patients With Late-Onset Epilepsy. *Front. Neurol.* 13:851897. doi: 10.3389/fneur.2022.851897

Crisi epilettiche, COVID-19 e vaccino anti SARS-CoV2: dati preliminari per una proposta di studio multicentrico LICE

A. Estraneo^{1,2}, P. Polise¹, V. Loreto¹, L. Bilo³

¹Unità di Neurologia, Ospedale SM della Pietà, Nola

²Fondazione Don Gnocchi, IRCCS, Firenze e Sant'Angelo dei Lombardi

³Centro Dell'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Ateneo Federico II, Napoli

Crisi epilettiche possono insorgere de novo (1,2) o esacerbare in soggetti epilettici soprattutto in grave COVID-19 (3).

Obiettivi del presente studio longitudinale: identificare ed analizzare le caratteristiche dei pazienti che durante o dopo COVID-19 forma lieve o vaccino antiSARS-COV-2 presentano: 1. crisi de novo; 2. esacerbazione di crisi.

I pazienti reclutati hanno praticato valutazione neurologica, EEG e RMN encefalo e sono stati rivalutati dopo 2 mesi.

Obiettivo 1: reclutati 3 pazienti: 1. uomo, 27enne, con crisi generalizzata tonico-clonica a 15 giorni dalla negativizzazione da COVID-19; 2. donna, 17 aa, con crisi generalizzata non motoria dopo 1° dose di vaccino-mRNA; 3. uomo, 52enne, con pregressa epilessia idiopatica con assenze risoltasi da circa 30 anni, presenta nuova crisi tonico generalizzata durante COVID-19. Nei tre casi, EEG con onde aguzze-onde lente irregolarmente generalizzate, RMN encefalo normale eccetto in caso 3 con evidenza di aree di gliosi bilaterale. Nessun paziente presenta crisi nei successivi mesi. Obiettivo 2: reclutati 2 pazienti: 1. donna, 27enne con epilessia generalizzata idiopatica con assenze discretamente controllate, presenta stato epilettico convulsivo dopo 1° dose di vaccino-mRNA, RMN normale; 2. uomo, 36enne con epilessia focale strutturale farmaco-resistente e crisi da 25 anni esclusivamente focali, presenta lunga crisi focale con evoluzione tonico-clonica bilaterale, dopo 1° dose vaccino-mRNA, la RMN conferma lesione temporo-occipitale bilaterale ipossica perinatale. A due mesi, nei 2 pazienti ritorno delle crisi alla condizione pre-vaccinazione.

Lo studio suggerisce una correlazione tra COVID19, vaccino-mRNA e crisi epilettiche. Dato preliminare da confermare in uno studio multicentrico longitudinale.

Bibliografia

1. AA Asadi-Pooya, L Simani, M Shahisavandi, Z Barzegar. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review *Neurol Sci* 2021;42:415-431.
2. J Pellinen, M Gupte Holmes Evaluation and Treatment of Seizures and Epilepsy During the COVID-19 Pandemic. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022; 26;1-7.
3. Neshige S, Aoki S, Takebayashi Y, Shishido T, Yamazaki Y, Iida K, Maruyama H. A longitudinal seizure outcome following the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021: Transient exacerbation or sustainable mitigation. *J Neurol Sci.* 2021 Dec 17;434:120100.

Heart rate variability (HRV) e Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): revisione sistematica e metanalisi

G. Evangelista¹, F. Dono^{1,2}, S. Consoli¹, J. Lanzone^{3,4}, C. Vollono⁵, F. Anzellotti⁶, M. Onofri¹, S.L. Sensi^{1,2}

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

²Neurologia molecolare, Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

³Medicina Riabilitativa Neuromotoria, IRCCS Salvatore Maugeri, Istituto Clinico Scientifico di Milano

⁴Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Neuroscienze, Università Tor Vergata, Roma

⁵Dipartimento di Neurologia, IRCCS Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁶Dipartimento di Neurologia, Centro Epilessia, Ospedale "SS Annunziata" Chieti

La Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) è definita come morte improvvisa, in persone con epilessia, con o senza l'evidenza di una crisi epilettica. Il meccanismo fisiopatologico della SUDEP sembrerebbe essere associato ad una disfunzione del sistema nervoso autonomo (SNA). L'analisi dell'Heart Rate Variability (HRV) costituisce una valida metodica per rilevare le fluttuazioni del SNA. La riduzione dell'HRV correla ad altri fattori di rischio di SUDEP. Nella presente revisione sistematica abbiamo analizzato i dati disponibili in letteratura sulle modificazioni dei parametri dell'HRV nei pazienti con SUDEP.

Abbiamo effettuato una ricerca sistematica della letteratura al fine di identificare le variazioni quantitative dell'HRV nei pazienti epilettici con SUDEP. I seguenti database sono stati utilizzati: Pubmed, Google Scholar, EMBASE, CrossRef. È stata effettuata una pooled analysis e i risultati ottenuti comparati mediante mean difference (MD). La revisione è stata registrata sulla piattaforma PROSPERO (CRD42021291586).

Sedici articoli sono stati inclusi con un totale di 65 casi di SUDEP associati ad alterazione dei parametri di HRV. Rispetto ai controlli, il gruppo dei pazienti con SUDEP presentava un aumento significativo del rapporto LF/HF ($p=0.0001$). Nessuna differenza tra i due gruppi è stata evidenziata riguardo i valori di MeanRR ($p=0.2546$), SDNN ($p=0.2292$), ed RMSSD ($p=0.1638$).

L'HRV è uno strumento utile per valutare le variazioni del tono vagale. La riduzione del tono vagale è associata ad una maggiore mortalità per cause cardiovascolari e non. L'aumento del rapporto LF/HF potrebbe rappresentare un biomarkatore utile nella stratificazione del rischio di SUDEP.

Bibliografia

1. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2):227-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22191982.
2. Camm AJ, Malik M. The task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-81
3. Baysal-Kirac L, Serbest NG, Şahin E, Dede HÖ, Gürses C, Gökyiğit A, Bebek N, Bilge AK, Baykan B. Analysis of heart rate variability and risk factors for SUDEP in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Jun;71(Pt A):60-64. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.018. Epub 2017 May 23. PMID: 28549245.

Lo Stato Epilettico Non-Convulsivo: risultati dello studio STEPPER – studio osservazionale prospettico nella regione Emilia-Romagna

*G. Giovannini¹ on behalf of the STEPPER study group**

**STEPPER Study Group: P. Tinuper, R. Michelucci, S. Meletti, M. Zanello, L. Vignatelli, S. Mazzoni, MC. Casadio, F. Bisulli, L. Di Vito, A. Zini, E. Pasini, M. Tappatà, M. Romoli, C. Coniglio, R. Rinaldi, P. De Massis, I. Naldi, G. Giovannini, G. Turchi, N. Orlandi, A. Marudi, G. Monti, A. Pignatti, R. Rizzi, M. Russo, I. Florindo, L. Zinno, V. Tontini, E. Picetti, C. Giorgi, E. Fallica, E. Cesnik, M. Pugliatti, E. Marchesi, C. Bomprezzi, Y. Bartolini, G. Bini, C. Leta, D. Passarelli, A. Guidi, FD. Baccarini, M. CurròDossi, G. Bernabè, F. Ceccaroni, M. Volpini*

¹Unità operativa di Neurologia, OCB, AOU Modena

Lo Stato Epilettico (SE) è una delle principali emergenze neurologiche. Lo studio STEPPER (STatus EPilePticus in ER – STEPPER – bando 2016 Ricerca finalizzata ordinaria RF-2016-02361365) ha arruolato tra il 2019 e il 2021 tutti i casi adulti di SE osservati nelle 17 UO neurologiche e di terapia intensiva dell'Emilia-Romagna. Lo Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE) rappresenta spesso una sfida diagnostica e terapeutica la cui rapida identificazione e corretto trattamento sono le armi per prevenire conseguenze a lungo termine^{1,2}.

Descrivere le caratteristiche e la prognosi dello SE non convulsivo ad esordio in età adulta.

Analisi dei dati preliminari relativi alla casistica di NCSE.

Sono stati arruolati 610 SE, di cui il 46% sono stati classificati come NCSE quale manifestazione iniziale dello SE (F=65%, età mediana 76 anni). L'eziologia è stata sintomatica acuta nel 52% dei casi. Nel 21% dei casi è stata impiegata una sola linea farmacologica, nel 40% dei casi due linee mentre il 43% ha necessitato di tre o più linee di trattamento. Nonostante nel 86% dei casi lo SE si sia risolto, si è osservata una mortalità a 30 giorni del 28% ed un incremento di disabilità nei pazienti sopravvissuti (mRS 3-5: pre-SE: 42% vs a 30 giorni: 61%).

Il NCSE è molto frequente e ciò implica l'esigenza di mantenere un elevato livello di sospetto diagnostico. I nostri dati confermano che il NCSE è gravato nel breve termine da un'elevata mortalità ed un incremento di disabilità nei sopravvissuti.

Bibliografia

- 1. Hartmut Meierkord, Martin Holtkamp. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurol 2007; 6: 329–39*
- 2. Kjersti Nesheim Power, Arne Gramstad, Nils Erik Gilhus, Bernt A. Engelsen. Adult nonconvulsive status epilepticus in a clinical setting: Semiology, aetiology, treatment and outcome. Seizure 24 (2015) 102–106.*

Epilessia parziale continua e stato mioclonico in un caso di “Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES)”

S. Lazzari¹, V. Tontini¹, E. Manni¹, F. Misirocchi¹, I. Florindo², L. Zinno²

¹ Unità operativa di neurologia, Dipartimento di medicina e chirurgia, università di Parma

² Unità operativa di neurologia, Dipartimento di medicina e chirurgia, ospedale maggiore di Parma

La sindrome “Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG -associated Encephalitis with Seizures (FLAMES)” é una rara forma di encefalite appartenente allo spettro da anticorpi anti-MOG, caratterizzata dalla comparsa di lesioni unilaterali iperintense in T2-FLAIR/DWI, con corrispettivo basso segnale in ADC, positività per anticorpi anti-MOG su siero e/o liquor, crisi epilettiche, cefalea, febbre, sintomi corticali correlati alla sede della lesione e risposta clinico-radiologica alla terapia immunosoppressiva. Riportiamo il caso di un uomo di 40 anni con emiplegia sinistra, mioclono facio-brachio-crurale sinistro e clonie parcellari di pollice e alluce omolaterali insorti da alcune settimane.

Metodi: caso clinico.

L'EEG con poligrafia mostrava un duplice pattern: anomalie tipo punta lenta sulla regione centrale destra e diffuse, sincrone con mioclono di capo e arti di sinistra, e anomalie periodiche a 1 Hz indipendenti in sede fronto-centrale destra, sincrone con clonie del primo interosseo. La RM encefalo documentava alterazione FLAIR/DWI con restrizione del parametro ADC in sede corticale precentrale destra. L' esame del liquor evidenziava minima pleiocitosi. La ricerca di bande oligoclonali risultava positiva per sintesi intratecale, mentre sul siero si riscontrava positività per gli anticorpi anti-MOG. La terapia antiepilettica combinata apportava soltanto parziale beneficio. La terapia immunosoppressiva determinava riduzione volumetrica della lesione corticale e risoluzione del quadro elettro-clinico di Epilessia Parziale Continua; persiste il mioclono.

Presentiamo il caso per la rarità della patologia e per la peculiarità del correlato clinico-elettroencefalografico, il cui pronto riconoscimento e trattamento avrebbero verosimilmente evitato l'instaurarsi di networks patologici responsabili di farmacoresistenza.

Bibliografia

1. *MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder* Ram Narayana, b,1 , Alexandra Simpsona,1, Katelyn Fritschea , Sara Salamaa,c , Santiago Pardo , Maureen Mealya , Friedemann Pauld,e , Michael Levya,
2. *Epilepsia Partialis Continua as an Early Sign of Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-positive Encephalitis* Kazuto Katsuse 1, Genki Shimizu1, Naoko Saito Sato 1, Keiko Hatano 1, Shintaro Yagi 2 , Toshikazu Kimura 2 , Koreaki Irie 2 , Shunsuke Ichi 2, Toshiyuki Takahashi 3,4 and Hideji Hashida 1
3. *Unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures (FLAMES): characterization of a distinct clinico-radiographic syndrome* - A Budhram 1, A Mirian 2, C Le 2, S M Hosseini-Moghaddam 3, M Sharma 4, M W Nicolle 2

Crisi psicogene non epilettiche e disturbo da Binge Eating: uno studio trasversale

A. Mammì^{1,2}, V. Bova², I. Martino¹, I. Sammarra¹, E. Ferlazzo^{1,2}, V. Cianci², S. Gasparini^{1,2}, S. Neri^{1,2}, D. Santangelo^{1,2}, M. Beghi³, A. Gambardella¹, A. Puja¹, U. Aguglia^{1,2}

¹Department of Medical and Surgical Sciences, "Magna Græcia" University of Catanzaro

²Regional Epilepsy Centre, Great Metropolitan Hospital, Via Melacrino, Reggio Calabria

³Department of Mental Health, AUSL Romagna

Le crisi psicogene non epilettiche (PNES) sono alterazioni involontarie del comportamento o della coscienza, simili alle crisi epilettiche da cui differiscono per i meccanismi neurobiologici sottostanti (1, 2). Le PNES sono descritte come fenomeni dissociativi, rilevabili nell'ambito di molti disturbi psichiatrici tra cui il Binge Eating Disorder (BED) (3). Questo studio multicentrico, controllato e trasversale mira a valutare la prevalenza del BED nei soggetti con PNES, con depressione/ansia (DA) e in controlli sani (CS). Abbiamo inoltre valutato l'associazione del BED con diversi profili clinici e psicopatologici.

Tutti i partecipanti dei 3 gruppi sono stati sottoposti a valutazione neuropsichiatrica mediante colloquio clinico e questionari psicodiagnostici inclusi Binge Eating Scale (BES), Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2), Personality Inventory Disorder-5 (PID-5). Criteri di inclusione: età >18 anni, nessuna storia di epilessia, nessun abuso di droghe/alcool o uso di farmaci noti per indurre disturbi alimentari.

Gli episodi di abbuffate alimentari erano più comuni nei pazienti con PNES e DA rispetto al gruppo CS ($p=.001$). Eccentricità, disregolazione cognitiva/percettiva, perseverazione, sospettosità, convinzioni/esperienze insolite, impulso alla magrezza, bulimia, insoddisfazione corporea, inefficacia, sfiducia interpersonale e incapacità di introspezione erano significativamente più comuni nei soggetti PNES rispetto al gruppo CS.

Abbiamo riscontrato una maggiore prevalenza di episodi di abbuffate alimentari nelle persone con PNES rispetto ai controlli. La mancanza di differenze tra i soggetti con PNES e DA potrebbe essere dovuta all'elevata prevalenza di depressione/ansia nei soggetti con PNES. Questi dati giustificano ulteriori ricerche.

Bibliografia

1. LaFrance WC Jr, Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia* 2004;45:15-21.
2. Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Apr-May;172(4-5):263-9.
3. Nilsson D, Lejonclou A, Holmqvist R. Psychoform and somatoform dissociation among individuals with eating disorders. *Nordic Journal of Psychiatry* 2019.

Encefalite limbica a genesi autoimmune ed epilessia cronica in una piccola coorte monocentrica di pazienti

E. Mancuso¹, L. Benedetti², A. Bellini³, L. Roccatagliata⁵, A. Ferrari³, I. Pappalardo³, C. Cabona³, L. Marinelli³⁻⁴, D. Franciotta⁶, F. Villani³

¹UO Clinica Neurologica, Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genova

²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

³UO Neurofisiopatologia e Centro Epilessia IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁴Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa

⁵UO Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁶Laboratorio di Autoimmunologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Gli ultimi anni vedono crescente interesse per la possibile genesi autoimmune di epilessie focali, tipicamente farmacoresistenti. Il rapporto fra ipotetica fase acuta infiammatoria di tipo encefalitico, talora misconosciuta, e sviluppo di epilessia cronica, è tuttora maldefinito.

Identificare fattori predittivi del rischio di sviluppare epilessia dopo l'esordio di encefalite autoimmune (EAI) e fattori predittivi di risposta alla immunoterapia.

Coorte di pazienti affetti da EAI o da crisi epilettiche a sospetta genesi autoimmune afferenti al Centro Epilessia IRCCS San Martino.

Raccolta di dati demografici, clinici, paraclinici (autoanticorpi contro antigeni neuronali di superficie e intracellulari, EEG, MRI, FDG-PET).

Coorte di 10 pazienti (6 femmine e 4 maschi), età media 49.9 anni, osservati nell'arco di circa 18 mesi, diagnosi EAI definita 6 pazienti, possibile 4 (criteri di Graus 2016). Tutti presentavano crisi epilettiche. APE2 (Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy) score ≥ 4 in 9 pazienti (media 6.4); positiva su siero e liquor la ricerca di anticorpi di superficie in 4 casi (LGI1, NMDAR, GABAB-R1/R2) e intracellulari in 1 caso (Ma2), 5 sieronegativi.

L'immunoterapia di prima linea (steroidi, IgEV e/o PEX) è risultata efficace in 7 pazienti; nei rimanenti 2, è stata necessaria una terapia di seconda linea (Rituximab). Una paziente è deceduta. La diagnosi di epilessia cronica è stata confermata in 7 pazienti, attualmente trattati con ASM.

I dati relativi a questa coorte di pazienti con EAI e crisi epilettiche suggeriscono un'elevata tendenza delle crisi a cronicizzarsi. L'APE2 score si conferma strumento predittivo di cronicizzazione dell'epilessia e di risposta all'immunoterapia di prima linea; valori elevati di APE2 correlano nella nostra serie con outcome meno favorevole.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404
2. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest.* 2019 Mar 1;129(3):926-940
3. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 Jul;61(7):1341-1351

Crisi a esordio tardivo e trombosi venosa cerebrale: revisione della letteratura e metanalisi

L. Manzo¹, S. Gasparini^{1,2}, S. Neri¹, F. Brigo³, V. Cianci², A. Mammì¹, A. Pascarella¹, P. Benna⁴, P. Striano⁵, T. Martino⁶, M. Romoli⁷, L. Muccioli⁸, A. Nilo⁹, M. Valente⁹, L. Provinciali¹⁰, A. Labate¹¹, A. Gambardella¹, F. Pisani¹², S. Casciato¹³, G. Di Gennaro¹³, U. Aguglia^{1,2}, E. Ferlazzo^{#1,2}, Epilepsy Study group of the Italian Neurological Society

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

²Centro Regionale Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

³Dipartimento di Neurologia, Ospedale di Merano (SABES-ASDAA), Merano

⁴Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino

⁵Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno-infantile, Università di Genova, Genova

⁶Centro Epilessia, Clinica delle malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia, Ospedali Riuniti, Foggia

⁷Unità di Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "Bufalini", Cesena

⁸Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

⁹Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Universitario, Udine

¹⁰Unità di Neurologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

¹¹Unità di Neurologia, Dipartimento di BIOMORF, Università di Messina, Messina

¹²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina

¹³IRCCS Neuromed, Pozzilli

L'identificazione di crisi epilettiche tardive (CT) secondarie a trombosi venosa cerebrale (TVC) è necessaria per stabilire sia prognosi che trattamento delle stesse. Proponiamo, pertanto, una revisione della letteratura al fine di indentificare i fattori di rischio per CT dovute a TVC.

È stata effettuata una ricerca sistematica sui database di PubMed, Scholar e Scopus (Maggio 2021) per identificare gli studi che riportassero dati sulla prevalenza e sui fattori di rischio per lo sviluppo di TVC-CT. La qualità metodologica degli studi è stata valutata mediante la Scala di Ottawa-Newcastle. Il rischio di sviluppare TVC-CT è stato riassunto in una metanalisi ed espresso in odds ratio (OR), con corrispondenti intervalli di confidenza (IC) al 95%. E' stato utilizzato il random effect model.

Sono stati analizzati 332 lavori e sono stati inclusi quattro studi per un totale di 1309 pazienti con TVC, di cui 142 (11%) con TVC-CT. I fattori predittivi più rilevanti per lo sviluppo di TVC-TCT sono risultati: crisi sintomatiche acute (OR 5.66, 95% IC 3.83-8.35), stupor/coma (OR 6.81, 95% IC 1.18-39.20), segni neurologici focali (OR 6.81, 95% IC 1.18-39.2), presenza di componente emorragica (OR 3.52, 95% IC 2.45-5.06) e coinvolgimento del seno sagittale superiore (OR 1.52, 95% CI 1.04 -2.21).

Esistono diversi fattori di rischio per lo sviluppo di TVC-CT che dovrebbero essere considerati nella pratica clinica. Ulteriori studi di alta qualità sono necessari per sviluppare dei modelli predittivi per la stratificazione del rischio di TVC-CT.

Medicina Narrativa: utilizzo del diario digitale in pazienti con epilessia correlata a neoplasia cerebrale ed epilessia non oncologica (studio epimenat)

M. Maschio¹, A. Maialetti¹, M.C. Cercato², C. Molinaro², C. Cenci³

¹Centro epilessia tumorale, UOSD Neuroncologia, Ist. Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS IFO, Roma

²UOSD Epidemiologia e Registro Tumori, Ist. Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS IFO, Roma

³ DNM-Digital Narrative Medicine, Roma

In pazienti con epilessia oncologica e non, valutare la applicabilità di un modello già validato¹⁻³, integrante la narrazione del paziente orientata per tematiche, con i dati clinici.

Reclutati 17 pazienti (M:9) età mediana 49 anni (range:41-65), da maggio 2021 a gennaio 2022 presso il Centro per l'epilessia tumorale dell'Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" di Roma. Elegibilità: età ≥18 anni, disponibilità di dispositivo elettronico ed indirizzo e-mail. I pazienti narrano la propria storia guidati da stimoli narrativi, utilizzando un diario digitale precedentemente validato¹⁻³, che garantisce la riservatezza dei dati secondo la normativa (GDPR). Neurologo e neuropsicologo usano le storie per la comprensione del vissuto esistenziale del paziente rispetto alla storia di malattia, partendo da una scheda di analisi (IDS-Illness Digital StoryMap), condivisa con un team multidisciplinare. L'IDS facilita l'integrazione di obiettivi clinici e personali. Lo studio è stato approvato dal Comitato etico. Indicatori di fattibilità e utilità saranno valutati da pazienti e curanti al termine dello studio.

13/17 (74,4%) pazienti hanno partecipato, condividendo la narrazione, tutti in terapia farmacologica per crisi. I risultati preliminari sulle narrazioni di 11 pazienti mostrano in 5 un'integrazione del percorso di malattia all'interno del vissuto personale, mentre in 6 una difficoltà per la quale potrebbe essere utile una rimodulazione degli obiettivi comuni di cura.

I dati preliminari dello studio indicano che l'approccio narrativo può essere uno strumento per comprendere il vissuto del paziente relativamente alla sua malattia, tenendo conto della modifica delle condizioni cliniche o delle problematiche individuali.

Bibliografia

1. Cenci, C., Mecarelli, O. Digital narrative medicine for the personalization of epilepsy care pathways. *Epilep. Behav.* 2020,111, 107143.
2. Cercato MC, Colella E, Fabi A, Bertazzi I, Giardina BG, Di Ridolfi P, Mondati M, Petitti P, Bigiarini L, Scarinci V, Franceschini A, Servoli F, Terrenato I, Cognetti F, Sanguineti G, Cenci C. Narrative medicine: feasibility of a digital narrative diary application in oncology. *J Int Med Res.* 2022 Feb;50(2):3000605211045507
3. Cercato MC, Vari S, Maggi G, Faltyn W, Onesti CE, Baldi J, Scotto di Uccio A, Terrenato I, Molinaro C, Scarinci V, Servoli F, Cenci C, Biagini R, Ferraresi V. Narrative Medicine: A Digital Diary in the Management of Bone and Soft Tissue Sarcoma Patients. Preliminary Results of a Multidisciplinary Pilot Study. *J Clin Med.* 2022 Jan 14;11(2):406.

Ictogenesi nella polmonite virale: un paragone tra SARS-COV-2 e H1N1/H3N2

Padova, 8-10 giugno 2022

C. Milano¹, F. Turco¹, A. Pascazio¹, E. Tagliaferri², L. Nesti², M. Pistello³, A.L. Capria³, F. Menichetti², F. Forfori⁴, G. Siciliano¹, E. Bonanni¹, C. Pizzanelli¹

¹UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

²UO Malattie Infettive, Università di Pisa, Pisa

³UO Virologia, Università di Pisa, Pisa

⁴UO Anestesia e Rianimazione Interdipartimentale, Università di Pisa, Pisa

Le crisi epilettiche sintomatiche acute rappresentano una possibile complicanza neurologica della polmonite da SARS-CoV-2 ¹. Tra i meccanismi ipotizzati vi sono squilibri metabolici, ipossia, febbre, ma anche meccanismi immuno-mediati ², tutti condivisi anche da altri virus respiratori ³.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza di crisi epilettiche in pazienti ricoverati per polmonite da SARS-CoV-2 rispetto a pazienti ricoverati per polmonite da H1N1/H3N2, ipotizzando il meccanismo patogenico responsabile delle crisi. Sono stati inclusi 1287 soggetti (1141 SARS-CoV-2 e 146 H1N1/H3N2) e descritte le caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche e radiologiche di tutti i soggetti con crisi.

La prevalenza di crisi epilettiche nei due gruppi è risultata simile (1.05% con SARS-CoV-2 vs 2.05% con influenza; $p = 0.26$). In entrambi i gruppi, un terzo dei pazienti ha presentato crisi epilettiche in presenza di condizioni pre-esistenti predisponenti (i.e. Alzheimer, ictus, neoplasia cerebrale), mentre in due terzi dei casi le crisi si sono verificate senza fattori di rischio oltre la polmonite. La prevalenza delle condizioni pre-esistenti predisponenti e la severità di malattia è risultata simile in entrambi i gruppi. Considerando tutti i pazienti con polmonite virale insieme, l'epilessia progressiva e la necessità di supporto ventilatorio ($p < 0.001$), ma non le condizioni predisponenti pre-esistenti ($p = 0.290$) sono risultate associate a rischio di crisi.

Questo studio ha mostrato che i virus SARS-CoV-2 e H1N1/H3N2 presentano un simile potenziale ictogenico. In entrambe le infezioni, le crisi epilettiche rappresentano eventi rari ma severi e possono manifestarsi senza condizioni pre-esistenti predisponenti, specie quando la polmonite è severa.

Bibliografia

1. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giuli V, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *J Infect Dis* 2020.
2. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020.
3. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol* 2021.

Creutzfeldt-Jakob Disease come mimics di stato epilettico non convulsivo: presentazione di 3 casi clinici

G. Monti¹, M. Costa¹, A.M. Simone¹, L. Vaghi¹, S. Depasqua¹, M. Devetak¹, E. Fileccia¹, T. Baldini¹, G. Sallemi¹, S. Amidei¹, A. Rainone¹, M. Malagoli², M. Santangelo¹

¹U.O. di Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi (MO), ASL di Modena

²Unità operativa di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

L'encefalopatia prionica, meglio nota come malattia di Creutzfeldt Jacob (CJD) è una patologia degenerativa rapidamente progressiva con esordio subacuto caratterizzato da precoci sintomi neurologici cognitivi, in particolare sul versante mnemonico e linguistico, associati a disturbi visivi e/o cerebellari nelle forme ad esordio posteriore¹. Peculiarità dell'EEG è la presenza di anomalie puntute a morfologia trifasica con andamento pseudo-periodico a 1-2 Hz fin dalle prime fasi, tanto da mimare uno stato epilettico non convulsivo (SENC)². I criteri EEG di Salisburgo³ sono un prezioso strumento per la diagnosi precoce degli SENC al fine di individuarli e trattarli precocemente, ma sono anche utili per evitare overdiagnosi e over-treatment in casi limite.

Presentiamo tre casi di pazienti maschi (età media 58 anni), con esordio subacuto di sintomatologia neurologica con pattern EEG caratterizzato da anomalie puntute focali a circa 1 Hz, congrue con le sedi della clinica. Abbiamo documentato una scarsa risposta elettroencefalografica alle terapie di I e II linea e l'assenza di miglioramento clinico. Applicando i criteri di Salisburgo, data la possibile evoluzione spazio-temporale, si potrebbe incorrere nel rischio di over trattare questi pazienti come SENC refrattari. Lo studio neuroradiologico, oltre alla stretta osservazione elettroclinica hanno permesso di giungere ad una diagnosi corretta di encefalopatia prionica, prima della conferma bioumorale (liquorale attraverso la presenza di proteina 14.3.3 o tramite il Prion RT-QuIC test).

Lo SENC rimane una sfida diagnostico-terapeutica. Siamo molto sensibilizzati relativamente alle forme di encefalopatia immunomediata, ma non dobbiamo dimenticare come possibili mimics, le eziologie neurodegenerative rare, per evitare over-treatment anche potenzialmente dannosi (come benzodiazepine e/o sedazione profonda).

Bibliografia

1. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Hermann P. et al. *Lancet Neurol.* 2021 March ; 20(3): 235-246
2. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Expressive Aphasia and Nonconvulsive Status Epilepticus. Mahboob H. et al. *Case Reports in Critical Care* Volume 2018, Article ID 5053175, 9 pages
3. "Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study" Markus Leitinger, Eugen Trinka, et al. *Lancet neurology* July 19, 2016-23:30

Sospensione lenta versus sospensione rapida di farmaci anticrisi in pazienti epilettici adulti liberi da crisi (Studio RASLOW): Uno studio pragmatico, multicentrico, prospettico, randomizzato e controllato

S. Neri^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, G. Giussani³, S. Gasparini^{1,2}, E. Bianchi³, V. Cianci², V. Belcastro⁴, R. Cantello⁵, G. Strigaro⁵, M. Lazzari⁵, A. Bianchi⁶, M. Guadagni⁶, S. Pradella⁶, A. La Neve⁷, T. Francavilla⁷, N. Pilolli⁷, P. Banfi⁸, F. Turco⁸, M. Piccioli⁹, L. Polidori⁹, T. A. Cantisani¹⁰, R. Papetti¹⁰, M. Cecconi¹⁰, E. Pupillo³, E. D. Arippol³, G. Enia³, U. Aguglia^{1,2}, E. Beghi³

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia" di Catanzaro

²Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

³Laboratorio Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri IRCSS, Milano

⁴Unità di Neurologia, Ospedale Maggiore, ASST, Lodi

⁵Unità di Neurologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

⁶Dipartimento di Neurologia e Centro Epilessia, Ospedale San Donato, Arezzo

⁷Dipartimento di Scienze mediche di base, neuroscienze e organi di senso, Università di Bari, Bari

⁸Unità di Neurologia, Dipartimento di Emergenze, Centro Epilessia, Ospedale di Circolo, Varese

⁹UOC di Neurologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

¹⁰Neurofisiopatologia, Ospedale di Perugia, Perugia

Stabilire se una lenta o rapida sospensione della monoterapia antiepilettica influenza il tasso di ricaduta in adulti con epilessia liberi da crisi e determinare eventuali differenze nelle ricadute gravi (occorrenza di stato epilettico, traumi legati a crisi o decesso).

Studio multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, di non-inferiorità in persone di età superiore ai 16 anni senza crisi da più di 2 anni. I pazienti sono stati randomizzati alla sospensione lenta (160 giorni) o rapida (60 giorni) e sono stati seguiti per 12 mesi. L'outcome primario era la probabilità di recidiva di crisi entro i 12 mesi del follow-up. Gli outcome secondari includevano la probabilità cumulativa di ricadute gravi.

Il campione comprendeva 48 pazienti, 25 randomizzati alla sospensione lenta e 23 alla rapida. Il follow-up mediano era di 11,9 mesi. Nella popolazione Intention-to-Treat, 3 pazienti nel gruppo con sospensione lenta e 1 nel gruppo con sospensione rapida hanno avuto recidive di crisi. Le corrispondenti probabilità di recidiva di crisi erano 0,12 per la sospensione lenta e 0,04 per la sospensione rapida, dando una differenza di 0,08 (95% CI -0,12; 0,27), interamente sopra il margine di non-inferiorità. Nessun paziente ha sviluppato stato epilettico, traumi da crisi o è deceduto. I rischi erano simili nella popolazione Per-Protocol.

Il tasso di recidiva di crisi dopo l'interruzione del farmaco è più basso che in altri studi, senza complicazioni e non correlato alla durata dello schema di riduzione.

Bibliografia

1. Gasparini S, Ferlazzo E, Giussani G, et al. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic monotherapy in 2-year seizure-free adult patients with epilepsy (RASLOW) study: a pragmatic multicentre, prospective, randomized, controlled study. *Neurol Sci.* 2016;37(4):579-583. doi:10.1007/s10072-016-2483-3
2. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7:2-12. doi:10.1111/epi.12305

Migraine in a case of Sturge-Weber in the adult

E. Pasini¹, R. Michelucci¹, S. I. Piras¹, F. Rondelli², G. Lolli³, CA. Castioni³

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria

²UOC di Neurologia, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna

³UOC di Neurorianimazione, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria

La sindrome di Sturge-Weber è una rara e sporadica sindrome neurocutanea che si caratterizza per la presenza di angiomas leptomeningee associate nella maggioranza dei casi ad un angioma cutaneo nel territorio trigeminale. Emicrania con aura prolungata ed epilessia focale sono presenti in più della metà dei casi dando origine ad una miscelanea di sintomi che sfocia nei cosiddetti stroke-like episodes.

Riportiamo il caso di un giovane uomo di 27 anni in buona salute con noto angioma del volto ed emicrania con aura ricoverato a seguito di una recidiva di emicrania con aura sfociata in una crisi tonico-clonica. La coesistenza di una grave acidosi metabolica con ipossia e ipercapnia hanno motivato il ricovero in ambiente intensivo. Le indagini di neuroimaging hanno evidenziato la presenza di una malformazione vascolare temporo-parietale sinistra nell'ambito di una sindrome di Sturge-Weber. Nonostante l'inserimento della terapia antiepilettica il paziente ha presentato ripetuti episodi di disturbo di coscienza e ipercapnia che hanno motivato la reintubazione e posto numerosi problemi diagnostici fra cui l'ipotesi di uno stato epilettico non convulsivo refrattario alle terapie.

Il monitoraggio poligrafico prolungato ha permesso di dimostrare la presenza di apnee centrali primitive con secondaria ipossia e acidosi metabolica, escludendo la natura critica degli episodi

La sindrome di Sturge-Weber è una riconosciuta, seppur rara causa di stroke-like episodes nell'adulto. Questi ultimi determinano una sofferenza cerebrale transitoria prettamente metabolica in cui un approccio diagnostico multiparametrico continuo consente di definire più correttamente la sintomatologia e quindi ridurre il rischio di intensivizzazione.

Bibliografia

1. M. Sethi, M.A. Kowalczyk, L.J. Dalic, J.S. Archer, G.D. Jackson. Abnormal neurovascular coupling during status epilepticus migrainosus in Sturge-Weber syndrome. *Neurology* 2017; 88; 209-211.

La formazione specifica sull'epilessia riduce l'atteggiamento negativo verso i pazienti epilettici

L. Piretti^{1,2}, M. Nosadini^{1,2}, C. Boniver², I. Toldo^{1,2}, E. Lorenzon², J. Favaro^{1,2}, F. Pelizza², E. Cavaliere², G. Perilongo^{1,2}, S. Bellon³, M. De Rossi⁴, S. Sartori^{1,2}

¹Unità di Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

²UOC Clinica Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

³Associazione Fuori dall'ombra - Insieme per l'epilessia, Padova

⁴Dipartimento di Filosofia, Pedagogia e Psicologia Applicata (FISPPA), Università di Padova

L'epilessia è una condizione clinica relativamente frequente in età scolare che può avere un impatto sulla qualità di vita dei bambini e sullo sviluppo di disturbi psichiatrici. Rispetto ad altre condizioni mediche croniche, gli insegnanti tendono a conoscere poco l'epilessia e ad avere un atteggiamento negativo verso i bambini epilettici (Jones et al., 2018). E' molto importante quindi fornire un'adeguata preparazione agli operatori scolastici, fin dalla loro formazione.

Nel presente studio è stato somministrato un questionario che indaga la conoscenza dell'epilessia e l'atteggiamento verso le persone con epilessia a 115 studenti universitari iscritti ad un corso di laurea in scienze della formazione primaria, prima e dopo una lezione sulla neurologia dell'epilessia. Nel dettaglio, il questionario comprendeva tre subtest che indagavano, rispettivamente, conoscenza generale dell'epilessia, riconoscimento delle crisi e gestione delle crisi attraverso domande a risposta multipla. Era presente inoltre un subtest costituito da rating su scala Likert da 1 a 5 che indagava l'atteggiamento negativo verso gli epilettici.

I tre subtest sulla conoscenza dell'epilessia svolti dopo la lezione si associavano a punteggi significativamente più alti nei tre subtest rispetto a quelli relativi ai test svolti prima ($p < .01$ in tutti i confronti). Inoltre, i ratings relativi all'atteggiamento negativo verso le persone epilettiche erano significativamente più bassi dopo la lezione, rispetto a quelli svolti prima ($p < .001$).

Lo svolgimento di una formazione specifica sull'epilessia è utile non solo per gestire al meglio i bambini che possono presentare crisi ma anche per ridurre l'atteggiamento negativo nei loro confronti.

Bibliografia

1. Jones, C., Atkinson, P., Cross, J. H., & Reilly, C. (2018). Knowledge of and attitudes towards epilepsy among teachers: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*, 87, 59-68. Doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.044

Analisi dei tracciati elettroencefalografici in donne con epilessia in gravidanza e loro relazione con il dosaggio dei farmaci anticrisi

D. Polo¹, C. Luisi^{2,3}, M. Ermani², G. Bevilacqua², A. Peretti¹, F. Perini¹, F. Ranzato¹

¹Centro riconosciuto di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento delle epilessie dell'adulto, AULSS8, Vicenza

²Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova

³Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Durante la gravidanza l'eccitabilità neuronale può variare per le modificazioni ormonali e del metabolismo dei farmaci anticrisi con un possibile effetto sull'elettroencefalogramma (EEG). Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva degli EEG in 42 gravidanze di 32 donne, 18 con epilessia focale (EF) e 14 con epilessia generalizzata idiopatica (EGI) valutandone l'andamento, le correlazioni con la modifica dei dosaggi plasmatici (DP) dei farmaci anticrisi e con la comparsa di crisi epilettiche.

Per ciascuna gravidanza sono stati valutati l'EEG pre-gravidanza e almeno un EEG e un DP per trimestre espresso in rapporto concentrazione-dose (C/D ratio). Per ogni EEG sono state valutate variabili quantitative (ricorrenza-distribuzione-durata delle anomalie epilettiformi) e qualitative (miglioramento-stabilità-peggioramento).

Non sono state rilevate significative variazioni delle variabili quantitative, tuttavia sembra esserci una tendenza all'aumento delle anomalie epilettiformi nelle EGI al terzo trimestre ($p=0.09$). Il 52%, 32% e il 16% degli EEG-terzo trimestre è rispettivamente peggiorato, stabile, migliorato rispetto al basale senza differenza tra EF e EGI. In tutti i casi di EEG peggiorato si riscontra una riduzione del C/D ratio rispetto al target. 5 gravidanze (15,6%) sono decorse con crisi epilettiche senza correlazione con un peggioramento dell'EEG.

Durante la gravidanza l'EEG tende a peggiorare senza sostanziale differenza tra EF e EGI, tale peggioramento correla con la riduzione del C/D ratio ma non con la ricorrenza di crisi epilettiche. La bassa numerosità campionaria e il carattere retrospettivo costituiscono i principali limiti dello studio che tuttavia può fornire un supporto al monitoraggio clinico della donna con epilessia in gravidanza.

Bibliografia

1. Taubøll, Erik, Jouko IT Isojärvi, and Andrew G. Herzog. "The interactions between reproductive hormones and epilepsy." *Handbook of clinical neurology* 182 (2021): 155-174.
2. Bardy, A. H., V. K. Hiilesmaa, and K. A. W. Teramo. "Effect of pregnancy on the electroencephalogram of epileptic women." *Acta neurologica scandinavica* 78.1 (1988): 22-25.
3. Stephen, Linda J., et al. "Management of epilepsy in women." *The Lancet Neurology* 18.5 (2019): 481-491.

Richiedere, ricercare e bere dell'acqua come sintomi critici di epilessia temporale mesiale

R. Rossi¹, D. Fonti¹, S. Lizzos¹, A. Maccabeo², L. Meleddu¹, R. Melis¹, F. Pinna², S. Serusi¹, G. Deiana¹

¹ S.C. Neurologia-Stroke Unit, P.O. "San Francesco", Nuoro

² Scuola di Specializzazione di Neurologia, Università di Cagliari

Il comportamento di ricerca e di deglutizione dell'acqua è stato descritto come sintomo critico-pericritico inusuale in pazienti con epilessia del lobo temporale. Il valore localizzatorio di tali sintomi sull'emisfero non dominante è tuttora discusso [1-2-3].

Descriviamo il caso di una paziente con storia di crisi febbrili in epoca infantile e di epilessia focale farmaco-resistente in età adulta, la cui sintomatologia critica includeva una costante comunicazione verbale di voler bere, seguita da un comportamento di ricerca e di deglutizione dell'acqua.

L'esordio delle crisi risultava caratterizzato da una sintomatologia vegetativa epigastrica, associata ad un senso di nausea, seguiti dalla comunicazione verbale di una visione sdoppiata e della necessità di bere dell'acqua, con conseguente ricerca e/o deglutizione della stessa in caso di pronta disponibilità. Durante le crisi veniva abitualmente osservato un atteggiamento distonico dell'arto superiore sinistro ed era occasionalmente riportata una urgenza minzionale. La consapevolezza appariva conservata, ma vi era impossibilità di rievocazione dei disturbi al termine delle crisi, eccetto la sintomatologia epigastrica iniziale ed il senso di nausea. Registrazioni video-EEG hanno documentato l'origine focale delle crisi a livello della regione temporale destra. L'esame RM ha mostrato i segni di una sclerosi ippocampale destra.

I dati clinici e strumentali sono risultati indicativi di una epilessia temporo-mesiale destra, con sclerosi ippocampale. Il caso descritto rimarca la specificità semeiologica critica del comportamento di richiesta, di ricerca e di deglutizione dell'acqua per l'epilessia temporale mesiale associata a sclerosi ippocampale e supporta l'ipotesi localizzatoria di tali sintomi critici sull'emisfero non dominante.

Bibliografia

1. *Peri-ictal water drinking and other ictal vegetative symptoms: Localizing and lateralizing the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy? Two case reports and review of the literature.* Errguig L, Lahjouji F, Belaidi H, Jiddane M, Elkhamlichi A, Dakka T, Ouazzani R. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169 (11): 903-10.
2. *Peri-ictal water drinking: a rare automatic behaviour in temporal lobe epilepsy.* Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Serino D, Moavero R, Benvenega A, Cappelletti S, Boero G, Vigevano F, La Neve A, Specchio N. *Epileptic Disord.* 2015; 17 (4): 384-96.
3. *Peri-ictal water drinking in temporal lobe epilepsy: Is it a reliable lateralizing sign?* Szucs A, Fogarasi A, Rásonyi G, Kelemen A, Narula L, Tóth V, Janszky J, Halász P. *Epilepsy Behav* 2007; 11 (4): 578-81.

Stato Epilettico: considerazioni prognostiche nella coorte di Reggio Emilia

J. Rossi^{1,2}, M. Russo², F. Valzania², R. Rizzi²

¹Dottorato di ricerca in Medicina Clinica e sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Unità Operativa di Neurologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

Lo stato epilettico (SE) costituisce un'emergenza neurologica caratterizzata da elevata mortalità e morbilità. La tempestiva determinazione della prognosi è fondamentale nella gestione ospedaliera. Tra gli elementi prognostici, i dati anagrafici, clinici ed eziologici sono maggiormente determinanti.

Riportiamo un'analisi parziale di dati clinici, eziologici e prognostici di una coorte prospettica di 17 pazienti con SE, relativa al Centro di Reggio Emilia, raccolti nell'ambito di uno studio multicentrico regionale sullo SE (studio STEPPER) nel periodo tra aprile 2020 e settembre 2021.

Nella nostra popolazione, rappresentata maggiormente da soggetti di sesso femminile (11 femmine vs 6 maschi), l'età mediana all'esordio dello SE era 64 anni. La causa più frequente è risultata quella progressiva (7 casi, di cui 5 ad eziologia neoplastica e 2 su base neurodegenerativa), seguita dalla causa acuta (3 su base autoimmune, 2 su base metabolica, uno ad eziologia post-traumatica). In 10 casi lo SE era non convulsivo (NCSE) e in 11 pazienti è evoluto fino al coma. La mortalità durante il ricovero è risultata del 35%, mentre la percentuale di decessi a sei mesi e a un anno è risultata rispettivamente del 53% e 58%.

Nella nostra popolazione si è registrata una mortalità globale superiore a quella riportata in letteratura. Possiamo ipotizzare che l'età mediana elevata, l'alta prevalenza di NCSE con coma e delle eziologie progressiva tumorale e acuta possano essere tra i fattori principalmente associati a questo dato. La prosecuzione della raccolta dei dati al termine della pandemia da SARS-CoV-2, inoltre, potrebbe consentire di formulare considerazioni prognostiche più precise.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-1523. *Riferimenti*
2. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Rubinos C, Claassen J. Markers in Status Epilepticus Prognosis. *J Clin Neurophysiol*. 2020;37(5):422.

Impatto di un anno di misure di contenimento per il COVID-19 in pazienti affetti da epilessia focale del lobo temporale mesiale: uno studio longitudinale

I. Sammarra¹, I. Martino¹, M.E. Caligiuri², A. Giugno¹, F. Fortunato¹, A. Labate³, A. Gambardella¹

¹Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro

²Centro di Ricerca "Neuroscienze", Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro

³Unità di Neurologia, Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

Valutare gli effetti psicologici delle misure di contenimento messe in atto per arginare la pandemia da COVID-19, nei pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE), comparando longitudinalmente i livelli di ansia e depressione tra l'anno precedente e quello successivo a tale evento. Sono stati arruolati consecutivamente 51 pazienti con MTLE, somministrando un questionario online.

Abbiamo analizzato i dati clinici (es, frequenza delle crisi, qualità di vita) e la valutazione neuropsicologica attraverso le seguenti scale: Somatic Symptom Scale-8 (SSS-8), Beck Depression Inventory (BDI-2), State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y), Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), Impact of Event Scale-Revised (IES-R). I punteggi di BDI-2 e STA-y sono stati comparati a quelli acquisiti nei medesimi pazienti un anno prima della pandemia da COVID-19.

Comparando il periodo precedente e quello successivo alla diffusione del COVID-19, riscontravamo un significativo peggioramento nella qualità di vita, ($p=0.03$) e nei punteggi ottenuti alle scale SSS-8 ($p=0.001$), BDI-2 ($p=0.032$), e STAI-Y ($p < 0.001$). Inoltre, 88.2% dei pazienti otteneva un punteggio patologico al PSQI, 19.6% allo SHAPS, 29.4% all'IES-R. È stata evidenziata una correlazione tra la riduzione della qualità di vita con stress, ansia e depressione, così come tra la somatizzazione con depressione, ansia e qualità del sonno e tra i livelli di distress con ansia, somatizzazione e depressione.

Nei pazienti con MTLE, la pandemia da COVID-19 e le relative misure di contenimento hanno mostrato avere un maggiore impatto neuropsicologico piuttosto che clinico.

Bibliografia

- 1. Giordano A, Siciliano M, De Micco R, Sant'Elia V, Russo A, Tedeschi G, Tessitore A. Correlates of psychological distress in epileptic patients during the COVID-19 outbreak. *Epilepsy Behav* 2021;115:107632. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107632>.*
- 2. Strizović S, Vojvodić N, Kovačević M, Pejović A, Bukumirić Z, Sokić D, Ristić AJ. Influence of COVID-19 pandemic on quality of life in patients with epilepsy - Follow-up study. *Epilepsy Behav* 2021;121. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108026>.*
- 3. Mostacci B, Licchetta L, Cacciavillani C, Di Vito L, Ferri L, Menghi V, Stipa C, Avoni P, Provini F, Muccioli L, Luca Vignatelli L, Mazzoni S, Tinuper P, Bisulli F. The Impact of the COVID-19 Pandemic on People With Epilepsy. An Italian Survey and a Global Perspective. *Front Neurol* 2020;11:613719. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613719>*

L'epilessia nell'angiopatia amiloide cerebrale: uno studio multicentrico, osservazionale e retrospettivo su una grossa coorte di pazienti

P. Tabae Damavandi¹, B. Storti¹, N. Fabin², E. Bianchi³, R. Pascarella⁴, C. Ferrarese¹, M. Zedde⁵, J.C. DiFrancesco¹

¹Dipartimento di Neurologia, ASST Ospedale San Gerardo, Scuola di Medicina e Chirurgia e centro di Neuroscienze di Milano, Università di Milano-Bicocca, Monza

²Laboratorio di Cardiologia Epidemiologica e Clinica, Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna, Bologna

³Malattie Neurologiche, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

⁴Unità di Neuroradiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

⁵Unità di Neurologia, Stroke Unit, Az. Unità Sanitaria Locale – IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

L'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) è una delle principali cause di emorragia intracranica (ICH) negli anziani e l'epilessia rappresenta una possibile sequela. Attualmente mancano studi sul ruolo dell'epilessia nella CAA e i pochi dati disponibili si focalizzano principalmente sulla forma infiammatoria della malattia (CAA-ri). In questo lavoro abbiamo descritto le principali caratteristiche dell'epilessia in una grande coorte di CAA, identificando i fattori predisponenti allo sviluppo delle crisi.

In uno studio retrospettivo, multicentrico e osservazionale abbiamo reclutato consecutivamente pazienti con CAA, raccogliendo dati demografici, clinici e strumentali. La presenza di microsanguinamenti cerebrali, siderosi corticale superficiale (cSS), spazi perivascolari, iperintensità della sostanza bianca, ICH, CAA-ri, età d'esordio della malattia e il sesso sono stati analizzati come variabili indipendenti in modelli separati.

Su 196 pazienti reclutati, 84 (42.9%) hanno sviluppato epilessia durante un follow-up prolungato. La tipologia di crisi più frequente era focale (77.9%); 22.5% dei pazienti epilettici ha sviluppato uno stato di male epilettico e il 12.2% una forma farmacoresistente. I tracciati EEG hanno rivelato attività lesionale e irritativa nella maggior parte dei pazienti epilettici, ma anche in quelli non epilettici. Analizzando le caratteristiche neuroradiologiche dei pazienti, è stata trovata un'associazione tra la presenza di cSS (sia focale che disseminata), CAA-ri ed epilessia.

L'epilessia è una manifestazione comune della CAA, anche se i meccanismi patogenetici che collegano queste due condizioni sono sconosciuti. CAA-ri e cSS rappresentano due fattori predisponenti per lo sviluppo di crisi. Questi dati confermano l'importanza di una corretta caratterizzazione dei pazienti con CAA, per selezionare meglio i pazienti maggiormente a rischio di sviluppare epilessia.

Caratterizzazione logopedica dell'afasia post-critica in pazienti con epilessia focale farmacoresistente

V. Tontini¹, L. Ferri², V. Linguerrì³, L. Alvisi², S. Boscarato⁴, L. Muccioli², L. Di Vito², L. Licchetta², B. Mostacci², F. Matrone⁵, P. Tinuper², F. Bisulli²

¹Unità operativa di Neurologia, dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Epilessia

³Alma Mater Studiorum Università di Bologna

⁴Ospedale Sant'Orsola-Malpighi di Bologna

⁵Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche avanzate, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Determinare la frequenza dell'afasia post-critica (APC) in pazienti con epilessia focale farmacoresistente sottoposti a monitoraggio intensivo per epilessia (UMIE), caratterizzazione logopedica del disturbo afasico e sua correlazione con i dati anatomico-elettro-clinici.

Un'equipe multidisciplinare ha rivisto 811 clip di crisi epilettiche di 77 pazienti che hanno eseguito MIE dal 2017 al 2020 selezionando le crisi focali che erano adeguatamente testate dal punto di vista del linguaggio. Nei casi con APC è stata eseguita la trascrizione logopedica dell'interazione comunicativa per caratterizzare la tipologia del disturbo. Le principali variabili cliniche di questo gruppo di pz sono state confrontate con i casi senza APC.

In 49/77 pazienti le crisi erano adeguatamente testate per il linguaggio e 20 presentavano APC. Di questi, 8 mostravano un deficit sia di comprensione che di produzione con maggiori difficoltà sul versante lessicale mentre, nella comunicazione non verbale, prevalevano i gesti con funzione di accompagnamento e di significato simbolico. Confrontando i due gruppi: i pazienti con APC avevano più spesso zona epilettogena emisferica sinistra (50% vs 34%), temporale (55% vs 21%), pattern EEG critico lateralizzato con diffusione controlaterale - LC (65% vs 31%) e pattern post-critico con rallentamento focale monolaterale (40% vs 28)

Il 40% dei pazienti presenta un APC, sebbene il dato di prevalenza sia verosimilmente sottostimato perché dipende dal fatto che il pz sia stato testato adeguatamente. Si conferma che il disturbo prevale nelle crisi ad origine emisferica sinistra e in localizzazione temporale, ma il dato più interessante è che pare avere un ruolo il pattern di evoluzione critica del tracciato EEG, con maggior probabilità di APC nel pattern LC.

Bibliografia

1. Dutta M., Murray L., Miller W., Groves D., (2018), "Effects of epilepsy on language functions: scoping review and data mining findings", *American Journal of Speech-Language Pathology*, 27: 350-378
2. Fasola A., Alario F.-X., Tellier M., Giusiano B., Tassinari C.A., Bartolomei F., Trébuchon A., (2020), "A description of verbal and gestural communication during postictal aphasia", *Epilepsy & Behavior*, 102: 106646

Efficacia e tollerabilità di perampanel come add on in pazienti adulti con epilessia farmaco-resistente associata a malformazioni di sviluppo corticale

G. Turchi¹, G. Giovannini^{1,2}, AE.Vaudano^{1,3}, MC. Cioclu^{1,3}, E. Micalizzi², N. Orlandi^{1,3}, N. Biagioli^{1,3}, S. Meletti^{1,3}

¹Unità operativa di Neurologia, OCB, AOU Modena

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

³Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neurali, Centro per le Neuroscienze e le Neurotecnologie, università di Modena e Reggio Emilia

Si stima che circa il 50% dei casi di epilessia farmaco-resistente abbia come eziologia una malformazione di sviluppo corticale (MCD)¹. In questo contesto, soprattutto nei casi non candidabili ad un iter chirurgico, l'ottimizzazione della terapia farmacologica è un obiettivo. Il perampanel, antagonista non competitivo dei recettori AMPA, può rappresentare una scelta nell'instaurare una politerapia razionale in questi pazienti².

Valutare efficacia e tollerabilità di perampanel in add on in pazienti con epilessia correlata a MCD.

Revisione della casistica dell'OCB di pazienti adulti con diagnosi di epilessia da MCD trattati con perampanel.

15 pazienti (età media 42 anni), con una durata media di epilessia di 25 anni e con molteplici trattamenti antiepilettici precedenti (media 3.6) e concomitanti (media 2.5). La dose target iniziale media è stata di 5.1 mg (4-6 mg) ed i pazienti hanno avuto un follow-up medio 16 mesi. L'inserimento del perampanel ha determinato una riduzione > 50% della frequenza critica rispetto al baseline in 5 pazienti (33%); una riduzione transitoria per 5 pazienti; mentre la frequenza critica è rimasta stabile o è peggiorata in 5 pazienti. Il tasso di ritenzione è stato del 67%; in 5 pazienti il perampanel è stato sospeso per inefficacia (3 pazienti) o effetti collaterali lievi-moderati (2 pazienti). Non sono stati osservati effetti avversi seri.

Dai nostri dati emerge come il perampanel possa rappresentare un farmaco di scelta efficace e sicuro quale terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente associata a malformazioni di sviluppo corticale.

Bibliografia

1. Pasquier B, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002; 4: 99-119.
2. Yiming Li, Ya Zeng, Jie Mu, Dong Zhou. The efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory focal-onset seizures in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia Open* 2021 Dec 24. doi: 10.1002/epi4.12574

Un caso di epilessia refrattaria con crisi riflesse indotte dall'alimentazione ad eziologia autoimmune dopo vaccinazione per SARS-CoV-2

S. Versace¹, GL. Gigli^{1,2}, A. Nilo¹, M. Valente^{1,2}, A. Vogrig¹

1 Clinica Neurologica e di Neuroriabilitazione, Ospedale Universitario "Santa Maria della Misericordia", Udine

2 Dipartimento di Area Medica – DAME, Università degli Studi di Udine, Udine

La descrizione del caso di un paziente che ha sviluppato un'epilessia associata a crisi riflesse indotte dall'alimentazione, e la sua possibile correlazione alla vaccinazione per SARS-CoV-2 (dose n°2 eseguita 4 giorni prima dell'esordio dei sintomi).

Il paziente ha eseguito una RM del capo; una rachicentesi diagnostica, comprensiva di ricerca di anticorpi anti-antigeni di superficie, bande oligoclonali e livelli di citochine; e una registrazione video-EEG per cinque giorni.

È stata registrata una crisi epilettica elettro-clinica a partenza temporale sinistra, caratterizzata da perdita del contatto, flushing al volto e afasia. Inoltre, è stato riscontrato uno stato infiammatorio sistemico associato ad un rialzo del livello di IL2-R e ad un pattern di tipo IV delle bande oligoclonali. Alla RM del capo non sono state riscontrate anomalie. È stata inizialmente avviata una terapia sintomatica con Levetiracetam e successivamente Lacosamide in add-on, poiché l'epilessia si è dimostrata resistente alla monoterapia al massimo dosaggio.

È stata formulata la diagnosi di epilessia temporale con crisi riflesse indotte dall'alimentazione. Il rialzo citochinico, il profilo di tipo IV delle bande oligoclonali, le manifestazioni autonome delle crisi e l'iniziale resistenza alla monoterapia antiepilettica suggeriscono una possibile eziologia immuno-mediata (APE score =4). Sono noti in Letteratura casi di epilessie di natura autoimmune con crisi riflesse [1; 2], e casi di encefalite autoimmune da vaccino anti SARS-CoV-2 [2]. L'epilessia del paziente potrebbe essere considerata la manifestazione clinica di un'encefalopatia scatenata dalla vaccinazione contro il SARS-CoV-2, che avrebbe agito da trigger immunogenico.

Bibliografia

- 1. Falip, M.; Rodriguez-Bel, L.; Castañer, S.; Miro, J.; Jaraba, S.; Mora, J.; Bas, J.; Carreño, M. Musicogenic Reflex Seizures in Epilepsy with Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. Acta Neurol. Scand. 2018, 137 (2), 272–276.*
- 2. Morano, A.; Orlando, B.; Fanella, M.; Irelli, E. C.; Colonnese, C.; Quarato, P.; Giannonardo, A. T.; Di Bonaventura, C. Musicogenic Epilepsy in Paraneoplastic Limbic Encephalitis: A Video-EEG Case Report. Epileptic. Disord. 2021, 23 (5), 754–759.*
- 3. Zuhorn, F.; Graf, T.; Klingebiel, R.; Schäbitz, W.; Rogalewski, A. Postvaccinal Encephalitis after CHADOX1 NCOV-19. Ann. Neurol. 2021, 90 (3), 506–511.*

Poster

***EPILETTOLOGIA
IN ETÀ EVOLUTIVA***

P-SRSE mioclonico in paziente affetta da FIRES con inaspettato outcome favorevole: possibile effetto sinergico di VNS e CBD?

CM. Bonardi¹, M. Nosadini², I. D'Errico⁵, I. Toldo², J. Favaro², C. Luisi³, A. Landi⁴, S. Sartori², C. Boniver²

¹UOSD Terapia Intensiva Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

²Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

³UOC Neuroradiologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università di Padova

⁴UOC Clinica Neurologica, Azienda Ospedale Università di Padova

⁵UOC Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale, Azienda Ospedale Università di Padova

Con il termine “Febrile infection related epilepsy syndrome” (FIRES) si intende uno stato epilettico refrattario successivo ad episodio febbrile, in assenza di cause strutturali, tossiche o metaboliche note, gravato da un outcome sfavorevole, per mortalità e morbidità.

Caso: 14 anni, sana. Stato epilettico super-refrattario prolungato (P-SRSE), mioclonico, a 72 ore da gastroenterite febbrile, compatibile con diagnosi di FIRES. RMN: edema dei putamina bilaterali con successiva evoluzione atrofico-degenerativa. Restante accertamenti non significativi per una specifica eziologia. Ricovero di oltre 4 mesi in TIPed. Terapia: AEDs (BDZ, LEV, VPA, BRV, LCS, PB, PHT, PER, TPR, KD), agenti anestetici (MDZ, PPF, TPS, KETA), terapia immunomodulante (metilprednisolone, immunoglobuline, anakinra, plasmateresi). Con introduzione di VNS (titolato in 8 giorni: 2,25 mA, 30 Hz, 250 uSec, duty cycle 16%) e CBD (titolato in 30 gg: 12,5 mg/kg/die dapprima in formulazione galenica e successivamente in formulazione orale di grado farmaceutico approvato da AIFA) in aggiunta a TPR, LCS, GBP si ottiene rapida risoluzione dello SE e graduale ripresa dello stato di coscienza in assenza di deficit neurocognitivi e motori; successivo completo controllo delle crisi residue con PB a alte dosi. A distanza di 12 mesi dall'esordio residuano disturbo dell'umore e del comportamento alimentare con buon controllo delle crisi in terapia con PB, LCS, CBD (in formulazione orale di grado farmaceutico approvato da AIFA) e VNS.

Caso di FIRES ad esordio peculiare con SE mioclonico, super-refrattario, andamento travolgente, ma inaspettato e sorprendente outcome positivo. Riteniamo che l'associazione di VNS, CBD e PB ad alte dosi abbia contribuito in maniera significativa alla risoluzione dello stato con un buon controllo delle crisi ad un follow up di oltre 12 mesi la paziente.

Bibliografia

1. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Aug;62(8):897-905. doi: 10.1111/dmcn.14553.
2. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmerly M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022.
3. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliakatsos M, Wickström R, Riviello JJ, Brunklaus A, Payne E, Valentin A, Wells E, Carpenter JL, Lee K, Lai YC, Eschbach K, Press CA, Gorman M, Stredny CM, Roche W, Mangum T. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open.* 2021 Jan 13;6(1):62-72. doi: 10.1002/epi4.12447.

Indagine conoscitiva su atteggiamenti, sentimenti ed emozioni in ragazzi in età adolescenziale nei confronti di un loro coetaneo affetto da epilessia

C. Calabrese, T. Renzetti, R. Rainò, A. Giuffrida, I. Tondo, S. Cappelletti, N. Pietrafusa, M. Trivisano, A. Ferretti, L. De Palma, F. Vigevano, N. Specchio

U.O. di neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'epilessia influisce sullo sviluppo psicosociale; è causa di discriminazione e stigma, influenzando la qualità di vita. L'obiettivo dello studio è quello di esplorare come i ragazzi considerano alcuni aspetti della vita di coetanei affetti da epilessia, anche dal punto di vista emotivo e sentimentale, e alcuni comportamenti che metterebbero in atto nei loro confronti.

Lo studio è stato condotto su 407 studenti di alcune scuole romane a cui è stato consegnato un questionario con 15 domande a risposta multipla su comportamenti, sentimenti ed emozioni nei confronti di un compagno affetto da epilessia. I dati sono stati elaborati attraverso la statistica descrittiva.

Dall'analisi dei dati emergono sentimenti di paura (57,8%), tristezza (58,7%) e ansia (69%) nei confronti delle persone con epilessia. Minore invece è la frequenza delle risposte per quanto riguarda la vergogna (33,9%). Secondo i ragazzi intervistati le persone con epilessia si possono sentire impaurite (84,8%), tristi (69,7%) e preoccupate (89,2%), hanno difficoltà nelle relazioni sociali (76,6%), nelle attività scolastiche (75,9%) e sportive (54,2%). Inoltre sono soggette nel 65% dei casi a pregiudizi e discriminazioni in ambito scolastico, lavorativo e sociale. Meno della metà ritiene che l'epilessia possa essere fonte di imbarazzo (37,6%).

Emergono sentimenti di paura e preoccupazione e problematiche nell'ambito scolastico, lavorativo e sociale. Probabilmente questo è dovuto alla scarsa conoscenza della patologia nella popolazione che spesso fa riferimento a luoghi comuni. Una maggiore conoscenza dell'epilessia potrebbe ridurre discriminazioni e pregiudizi, in modo da non limitare le esperienze di vita dei ragazzi.

Bibliografia

- 1. Holmes E, Bourke S, Plumpton C. Attitudes towards epilepsy in the UK population: Results from a 2018 national survey. Seizure. 2019 Feb;65:12-19.*
- 2. Biftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT. Perceived stigma and associated factors among people with epilepsy at Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional institution based study. Afr Health Sci. 2015;15:1211-19.*
- 3. MacLeod JS, Austin JK. Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. Epilepsy Behav. 2003 Apr;4(2):112-7.*

Due casi di FIRES con evoluzione positiva: terapie e follow up clinico, strumentale e neuropsicologico

E. Camprostrini¹, E. Crotti¹, A. Fetta², C.A. Cesaroni², E. Schiavon³, S. Micheletti¹, E.M. Fazzi³, D.M. Cordelli², L. Giordano¹

¹Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza- ASST Spedali Civili di Brescia

²U.O.C. Neuropsichiatria dell'età Pediatrica dell'IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche di Bologna

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Brescia

La FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) è una rara e grave entità clinica caratterizzata da insorgenza de novo di stati epilettici refrattari senza causa identificabile e sequele neurologiche e neuropsicologiche severe.

Presentiamo i casi di due bambini che, dopo infezione febbrile, hanno manifestato crisi epilettiche subentranti e rapida compromissione neurologica, fino ad uno stato epilettico super refrattario. Escluse altre possibili eziologie, è stata posta diagnosi di FIRES. Nella fase acuta sono stati avviati, in entrambi i casi, numerosi interventi terapeutici con farmaci antiepilettici tradizionali, anestetici, antinfiammatori e immunomodulanti, dieta chetogenica e cannabidiolo.

I bambini hanno presentato evoluzione positiva, con normalizzazione dell'esame neurologico ed assenza di sequele neuromotorie o compromissione cognitiva. La relazione temporale tra l'introduzione del cannabidiolo e la risoluzione dello stato epilettico suggerisce il possibile ruolo favorevole di tale approccio terapeutico, per cui si potrebbe considerare il suo più precoce utilizzo in corso di FIRES.

I bambini sono stati seguiti con follow up NPI, neuropsicologico, elettroencefalografico e neuroradiologico: il primo soggetto (follow up di due anni), è stato libero da crisi per undici mesi, quindi ricomparsa di episodi critici focali farmacoresistenti. Attualmente terapia con cannabidiolo, levetiracetam, oxcarbazepina, clobazam, con buon controllo. RM encefalo seriate hanno rilevato lieve atrofia ippocampale sinistra.

Il secondo paziente (follow up di sette mesi), non presenta crisi ed effettua terapia con cannabidiolo, clobazam e dieta chetogenica. Il quadro neuroradiologico è normale.

Il profilo neuropsicologico dei due bambini conferma livello cognitivo nella norma con modeste alterazioni nelle funzioni esecutive.

Bibliografia

- Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliaatsos M, Wickström R, Riviello JJ, Bruncklaus A, Payne E, Valentin A, Wells E, Carpenter JL, Lee K, Lai YC, Eschbach K, Press CA, Gorman M, Stredny CM, Roche W, Mangum T. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open*. 2021*
- Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020*
- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmerly M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. NORSE and FIRES: State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018*

Efficacia di melatonina versus privazione parziale di sonno per la registrazione EEG in siesta: studio randomizzato controllato in una popolazione pediatrica

M. Celario^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, M. Totaro^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M. Zanaboni¹, G. Papalia², M. Fasce¹, S. Grumi¹, V. De Giorgis¹

¹Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

Nella popolazione pediatrica le registrazioni elettroencefalografiche vengono frequentemente eseguite in sonno, poiché esso riduce la quantità di artefatti e risulta attivante le anomalie epilettiformi¹. Ad oggi, non sono disponibili linee guida condivise per l'ipno-induzione. Tra le strategie utilizzate, che non determinino modificazioni dell'attività elettrica, quelle maggiormente condivise sono la privazione di sonno, totale o parziale², e l'utilizzo della melatonina³, da sola o in combinazione.

Il presente studio randomizzato ha l'obiettivo di valutare la non inferiorità della soluzione a base di melatonina versus privazione parziale di sonno nell'induzione del sonno in corso di videoregistrazione elettroencefalografica in siesta, mediante il calcolo del tempo di addormentamento.

Studio cross-over randomizzato controllato in pazienti affetti da epilessia di peso superiore ai 15 kg. Sono state effettuate 2 registrazioni EEG in siesta: in una è stata somministrata la soluzione a base di melatonina (5 mg), nell'altra è stata indicata una privazione parziale di sonno (circa 50% del sonno fisiologico).

Dai risultati preliminari non emerge una differenza significativa tra l'ottenimento del sonno ed i tempi di addormentamento ottenuti con privazione di sonno (mediana 367 secondi) rispetto a quelli ottenuti dopo somministrazione di melatonina (mediana 398 secondi).

I nostri risultati preliminari suggeriscono la non inferiorità della soluzione a base di melatonina rispetto alla privazione di sonno nell'ipnoinduzione in corso di videoEEG in siesta. Proponiamo, quindi, un possibile protocollo di somministrazione di melatonina quale efficace strategia per l'ipnoinduzione in corso di registrazioni videoEEG in pazienti pediatrici.

Bibliografia

1. Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun; 76(Suppl 2): ii2-ii7. *Riferimenti*
2. Liamsuwan S, Grattan-Smith P, Fagan E, et al. The value of partial sleep deprivation as a routine measure in pediatric electroencephalography. *J Child Neurol* 2000. 15:26-9.
3. Gasparini S, Sueri C, Ascoli M, Cianci V, Cavalli SM, Ferrigno G, Belcastro V, Aguglia U, Ferlazzo E; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Need for a standardized technique of nap EEG recordings: results of a national online survey in Italy. *Neurol Sci*. 2018 Nov;39(11):1911-1915.

Marcatori neurocognitivi e psicopatologici di risposta alle prove EEG di suggestione: studio pilota in pazienti pediatrici con PNES

S. Cesario, D. Esposito, F. Gigliotti, V. Baglioni, F. Di Santo, M. Mastrangelo

Unità di Neuropsichiatria Infantile – Dipartimento Di Neuroscienze Umane - Sapienza University of Rome

Individuare profili neurocognitivi e psicopatologici predisponenti all' evocazione di sintomatologia alle prove EEG di suggestione in pazienti pediatrici con PNES.

Sono stati reclutati pazienti con PNES, afferenti alla nostra Unità nell'ultimo anno, che hanno eseguito video-EEG con protocollo di prove di suggestione (compressione bitemporale, suggestione verbale, diapason, applicazione di tampone salino, iperpnea e SLI) e una valutazione neuropsicologica e psicodiagnostica. I pazienti sono stati suddivisi in GRUPPO A (sintomi pseudocritici durante le prove) e GRUPPO B (nessun sintomo pseudocritico evocato).

Il campione è costituito da 12 pazienti (9 femmine, 3 maschi), di età media di 15,08 anni (range 12-17). Le pseudocrisi tonico-cloniche generalizzate hanno rappresentato la manifestazione più frequente (7/12, 58,3%). 7 pazienti hanno presentato pseudocrisi durante le prove di suggestione, maggiormente con suggestione verbale (33,3%) e applicazione di tampone salino (41,6%). I 5 pazienti del GRUPPO B hanno tutti riportato cefalea, parestesie o disturbi del visus. Sono, inoltre emersi: disabilità lieve intellettiva in un paziente (8,3%), funzionamento intellettivo borderline in 2 pazienti (16,6%) e Disturbo dell'Apprendimento in 4 pazienti (33,3%). Il GRUPPO A aveva un QI medio di 85 (vs GRUPPO B = 94) e un indice di comprensione verbale inferiore rispetto all'indice di ragionamento visuropercettivo (ICV medio = 90 vs IRP medio = 102,28). Il GRUPPO A ha riportato punteggi maggiori nei test DIS-Q e ADES.

I deficit delle performance verbali e la suscettibilità alla dissociazione potrebbero costituire fattori predisponenti all'evocazione di sintomatologia pseudocritica alle prove EEG di suggestione.

Inquadramento clinico, elettroencefalografico e genetico delle assenze ad esordio precoce: descrizione di una casistica modenese di 19 pazienti

G. Cinelli¹, G. Toni¹, I. Filareto¹, E. Caramaschi², P. Bergonzini², E. Spezia², L. Iughetti^{1,2}

¹Scuola di specializzazione di Pediatria Università degli studi di Modena

²UO pediatria Azienda Ospedaliera policlinico di Modena

Descriviamo una casistica di 19 pazienti con episodi tipo assenza ad esordio precoce (età < 4 anni) valutati presso la Pediatria del Policlinico di Modena dal 2017 a oggi.

Abbiamo analizzato le caratteristiche elettroencefalografiche, la risposta alla terapia antiepilettica e l'inquadramento eziologico seguendo le indicazioni della nuova classificazione. La maggior parte dei pazienti erano stati sottoposti ad approfondimento genetico vista l'età d'esordio.

Dal punto di vista clinico tutti i pazienti presentavano episodi caratterizzati da fissità dello sguardo e perdita di contatto, in cinque pazienti erano associate a deviazione/convergenza dello sguardo, due presentavano componente atonica, uno automatismi orali e due pallore/cianosi. Dal punto di vista elettroencefalografico: 9 pazienti presentavano anomalie tipo POL a 2-2.5 c/s, 5 tipo POL-PPOL a 3c/sec, 5 anomalie P-OA, due presentavano quadro di fotosensibilità. Non sono state riscontrate anomalie alla RMN encefalo. Dal punto di vista terapeutico 13/19 pazienti hanno iniziato terapia con acido valproico, 5 terapia con levetiracetam, 1 paziente la dieta chetogena (GLUT1). Attualmente 9/19 pazienti risultano in politerapia. Dal punto di vista genetico :1 paziente presenta alterazioni al CGH array, 4 al pannello NGS delle Encefalopatie Epiletiche, 2 presentano varianti di significato incerto (VUS), 4 non hanno presentato alterazioni.

Le assenze ad esordio precoce sono un'entità clinica insidiosa nella quale l'EEG può dare un contributo generico, mentre sempre più frequentemente la genetica può contribuire in modo elettivo all'inquadramento eziologico consentendo di attuare in circa 1/3 dei casi un approccio terapeutico di precisione, limitando il più possibile la farmacoresistenza.

Epilessia focale, fotosensibilità e cefalea: caratterizzazione di un caso pediatrico

M. Duca^{1,2}, P. Pierandrei¹, E. Fabbri³, M. Pincherle¹

¹ Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile Area Vasta 3, Macerata

² Università degli Studi di Macerata

³ Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Pediatria Area Vasta 3, Civitanova Marche

Si ritiene che cefalea, epilessia e fotosensibilità siano condizioni correlate a cambiamenti intermittenti dell'eccitabilità cerebrale e note per facilitarsi reciprocamente. Riportiamo la nostra esperienza a riguardo.

Viene descritto il caso clinico di una bambina attenzionata al nostro centro nel dicembre 2021.

Paziente di dieci anni e sei mesi dopo attività sportiva e in apparente benessere manifesta un episodio parossistico di ipovisus occhio destro associato a clonie della palpebra superiore omolaterale, difficoltà nell'eloquio con disartria e aresponsività senza compromissione della consapevolezza, di lunga durata e a risoluzione spontanea. Seguiva vomito alimentare.

Familiarità per emicrania ed epilessia, assenza di antecedenti personali.

Covid marzo 2021 manifestatosi con anosmia e ageusia.

EEG anomalie parossistiche fronto-centro-temporali dell'emisfero di sinistra con tendenza alla diffusione e favorite dalla Stimolazione Luminosa Intermittente.

RM encefalo e Angio-risonanza negativa.

Visita oculistica con fondo dell'occhio nella norma.

Prescritta terapia al bisogno (midazolam endobuccale) e per la persistenza di fotosensibilità e cefalea frontale intrapresa terapia con topiramato con beneficio.

Difficoltà di integrazione scolastica a seguito dell'episodio per deficit di gestione da parte delle insegnanti.

Neuropsicologia: abilità cognitive e capacità di ragionamento analogico deduttivo (Matrici Progressive di Raven) 29/36, pari al 47° percentile, test di integrazione visuomotoria (VMI) punteggio grezzo 24, pari all' 82° percentile.

Si discute l'andamento clinico: nel nostro caso l'utilizzo di un antiepilettico a basso dosaggio ha portato a un controllo della sintomatologia e della fotosensibilità. Si sottolineano inoltre le ancora attuali difficoltà di integrazione scolastica di questi pazienti.

Bibliografia

1. Belcastro V, Striano P, et al., *Migraine, hemispheric epilepsy, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision* *J Headache Pain*. 2011 Jun;12(3):289-94
2. D G A Kasteleijn-Nolst Trenité, Verrotti A, et al., *Headache, epilepsy and photosensitivity: how are they connected?*
3. M Piccoli 1, P Parisi, et al., *Ictal headache and visual sensitivity Cephalalgia*. 2009 Feb;29(2):194-203. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01707.x.

Una strana assenza: complesso automatismo o epilessia riflessa?

M. Fetta, S. Marra

Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Laura è una bambina di 6 anni, nata a termine e con sviluppo neuromotorio fisiologico. Da Marzo 2021 presenta episodi quotidiani, di circa 15", caratterizzati da fissità dello sguardo, perdita di contatto, automatismi periorali, al termine dei quali la bambina riprende le normali attività.

Viene diagnosticata epilessia con assenza dell'infanzia (CAE) e prescritta terapia con acido valproico, che la paziente assume con scarso beneficio. Ad oggi persistono frequenti crisi di assenza.

Da qualche mese, curiosamente, alcuni degli episodi di assenza sono preceduti dall'atto di soffiarsi il naso. Effettivamente, durante ultimo EEG di controllo, la bambina ha presentato una crisi dopo aver soffiato il naso, con correlato elettroencefalografico di caratteristici elementi punta-onda generalizzati a 3 Hz.

È stato segnalato in letteratura un caso di epilessia infantile benigna con anomalie centrotemporali (BECTS), eccezionalmente associata anche a crisi di tipo assenze, spesso precedute dall'atto di soffiarsi il naso o starnutire.ⁱ

L'atto di soffiarsi il naso potrebbe far parte esso stesso della crisi, come complesso automatismo. Le crisi di assenza si possono associare ad automatismi oroalimentari, gestuali e vocali, che sono correlati con la durata della crisi e sono presenti fino nel 95% di quelle più lunghe di 16".ⁱⁱ

In alternativa viene da chiedersi se questa sintomatologia possa essere trigger delle crisi, come forma di "reflex seizure". Tra le crisi riflesse, quelle indotte dalla stimolazione somatosensoriale, in genere motorie, sono provocate da particolari stimolazioni limitate a una specifica zona di innesco cutaneo.ⁱⁱⁱ Nel caso da noi descritto questa zona potrebbe essere nell'area naso.

Monitoraggio neurofisiologico continuo in neonati con encefalopatia ipossico ischemica sottoposti ad ipotermia: 2-canali-EEG e 2-canali-aEEG a confronto nella diagnosi delle crisi

C. Forest¹, M. Agatiello², M. Ermani³, E. Ballardini¹, A. Suppiej¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

²Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

³Clinica Neurologica, Università degli studi di Padova

L'encefalopatia ipossico-ischemica (EII) rappresenta l'eziologia più frequente delle crisi neonatali. Nell'EII le crisi insorgono tra 12 e 24 ore di vita, spesso sono solo elettriche e originano dalle regioni paramediane. La diagnosi risulta cruciale poiché, non solo riflettono la severità del danno, ma esse stesse contribuiscono a peggiorare il danno ipossico ischemico¹. Ad oggi il monitoraggio continuo con l'EEG convenzionale rimane il gold-standard per la diagnosi, ma richiede personale esperto, perciò vengono utilizzati monitoraggi semplificati come 2-canali-EEG e 2-canali-aEEG. In questo studio vengono confrontate la sensibilità nel diagnosticare le crisi neonatali del 2-canali-EEG e 2-canali-aEEG, rispetto all'EEG convenzionale, nei neonati a termine con EII sottoposti a ipotermia.

Personale esperto ha analizzato indipendentemente tracciati di EEG convenzionale, 2-canali-EEG e 2-canali-aEEG, simultaneamente registrati, di neonati con EII sottoposti a ipotermia. Sono state quindi analizzate la sensibilità e il valore predittivo positivo (VPP) dei monitoraggi 2-canali-EEG e 2-canali-aEEG nel diagnosticare le crisi rispetto all'EEG convenzionale.

Con l'EEG convenzionale 147 crisi sono state riconosciute da una coorte di 11 neonati. La sensibilità del 2-canali-EEG è risultata 97%, con un VPP di 93% (falsi negativi: crisi confinate alle regioni occipitali o di ridotta ampiezza). La sensibilità del 2-canali-aEEG è risultata 75%, con un VPP di 90% (falsi negativi: crisi di ridotta ampiezza o confinate alle regioni occipitali).

In neonati con EII in ipotermia, sensibilità e VPP per la diagnosi delle crisi risultano superiori con 2-canali-EEG rispetto al 2-canali-aEEG. Pertanto tale metodica risulta preferibile in questo selezionato gruppo di pazienti.

Bibliografia

1. Zhou KQ, McDouall A, Drury PP, Lear CA, Cho KHT, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Treating Seizures after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Current Controversies and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 1;22(13):7121. doi: 10.3390/ijms22137121.
2. de Vries NK, Ter Horst HJ, Bos AF. The added value of simultaneous EEG and amplitude-integrated EEG recordings in three newborn infants. *Neonatology.* 2007;91(3):212-6

Tollerabilità ed Efficacia e del perampanel in bambini con encefalopatia epilettica e di sviluppo associata a sindrome Cardio facio cutanea e mutazione BRAF

M.L. Gambardella, I. Contaldo, E. Musto, G. Cicala, M. Picilli, R. Venditti, R. Onesimo, G. Zampino, C. Leoni, M. Quintiliani, C. Veredice, D.I. Battaglia

¹*Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

²*Unità di Malattie Rare e Difetti Congeniti, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Studio osservazionale retrospettivo su tollerabilità ed efficacia del perampanel (PER) in una serie di pazienti con encefalopatia epilettica e di sviluppo (DEE) in sindrome Cardio-Facio -cutanea (CFCS) BRAF relata, con stati epilettici (SE) ricorrenti.

4 pazienti con CFCS-BRAF relata, 3 femmine, età media 14 anni (range 9- 15), con epilessia farmaco-resistente, disabilità intellettiva grave, disturbi comportamentali, trattati con PER in add-on. Dose iniziale 1-2 mg/die, dose massima raggiunta 6 mg/die. È stata valutata la tollerabilità e la percentuale di riduzione delle crisi, il numero di SE, il numero di ricovero in terapia intensiva, a 6- 12 mesi dall'inserimento in add del PER rispetto ai 6 mesi precedenti. La frequenza delle crisi è stata calcolata tramite diario dei genitori

Al baseline tutti i pazienti avevano: crisi poliforme a frequenza pluriquotidiana, trattamento con almeno 3 farmaci, 1-2 SE refrattari, con conseguente ricovero in Terapia Intensiva. Nei 6 mesi dopo inserimento del PER è stata osservata riduzione delle crisi maggiori tra il 50% e il 75%, nei successivi 6 mesi riduzione del 25-50% rispetto al baseline. Nessun paziente ha presentato SE nei 12 mesi dopo terapia con PER, eccetto uno che ha presentato due SE non refrattari ma prima di raggiungere la posologia massima di mantenimento. Non osservati effetti collaterali.

Il nostro studio, nonostante i limiti dovuti all'esiguità del campione, suggerisce che il PER in add-on in pazienti con DEE e CFCS-BRAF relata risulta ben tollerato e efficace nel ridurre le crisi e l'insorgenza di SE.

Bibliografia

- 1. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. Chang FM et al. Seizure. 2020*
- 2. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? Potschka H, Trinka E. Epilepsia. 2019*
- 3. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review.*
- 4. Steinhoff BJ et al. Epilepsy Behav. 2021*

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD): primo caso italiano

A. Giacobbe¹, F. Calciano², F. Formica³, R. Dilella⁴

¹Unità di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

²Scuola di specializzazione di Pediatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Clinica De Marchi

³Scientific Institute, IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Lecco

⁴Unità di Neurofisiopatologia Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

L'AESD è una rara encefalopatia acuta con caratteristiche peculiari alla RM (anomala diffusione tardiva del mdc nei lobi frontali con successiva atrofia), ad andamento bifasico ed esclusione di altre forme di encefalopatia acuta, diffusa in Giappone; di seguito presentiamo il primo caso italiano. Bimba di 3 anni, in APR frequenti episodi di parasonnie ed IVAS da alcuni mesi, giungeva in PS c/o la nostra clinica a causa di un episodio critico avvenuto in iperpiressia di circa 1', caratterizzato da alterazione della coscienza, apnea, flessione dei quattro arti e vomito. L'RX confermava BCP con mixre respiratorio positivo per adenovirus e bocavirus. Nei 5 giorni successivi, graduale comparsa di stereotipie fino al mutacismo, perdita controllo sfinterico e numerosi episodi critici di perdita di contatto, cianosi perilabiale, desaturazione (fino a 54%), ipertono flessorio degli arti inferiori (fino a 1'). Al 6°giorno rapido peggioramento, con EEG intercritico a tipo stato di male ed eccesso di attività lenta che permaneva nonostante 40 mg/kg levetiracetam ev. Alla RM encefalopatia con tetraparesi ipertonica asimmetrica, alterazioni a livello fronto-temporo-insulare. Iniziata terapia con metilprednisolone 30 mg/kg a scalare in 2 mesi con miglioramento obiettivo neurologico e all'EEG tracciato lento senza anomalie epilettiformi. Come da letteratura, si è quindi avviata terapia con Ig ev (15 g ev in 2 giorni) con progressi maggiori a livello motorio più che verbale (linguaggio coprolalico/ecolalico). E' stato avviato un trattamento riabilitativo intensivo e ad oggi non sono più presenti crisi epilettiche cliniche né elettriche. La prognosi permane complessa specie sul lato verbale e dell'interazione sociale.

Bibliografia

1. *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood Masashi Mizuguchi Published: August 20, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.001>*
2. *Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobe (AIEF): A European case M. Jequier Gyax DOI: [10.1016/j.ejpn.2010.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2010.08.001) (2011)*

Differenze di sesso negli effetti avversi dei farmaci anticrisi in pazienti pediatrici con epilessia: una revisione sistematica

L. Giuliano¹, C. Vecchio¹, V. Durante², V. Mastrangelo³, G. Cantalupo⁴, E. Zambrelli⁵, C. Ermio⁶, A. La Neve⁷, B. Mostacci⁸

¹Clinica Neurologica, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania

²U.O. Neurologia, Ospedale "A. Perrino" di Brindisi, Brindisi

³U.O. Neurologia, Ospedale "Infermi" di Rimini, Rimini

⁴U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento ad Attività Integrate Materno Infantile A.O.U.I. di Verona, Verona

⁵Centro Epilessia, ASST SS Paolo e Carlo Ospedale San Paolo, Milano

⁶Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "S. Giovanni Paolo II", Lamezia Terme

⁷Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari, Bari

⁸Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

Pur essendo note differenze di sesso nella farmacocinetica e farmacodinamica di diversi trattamenti farmacologici, poco è noto sulle differenze di efficacia ed effetti avversi dei farmaci anticrisi tra ragazzi e ragazze con epilessia. Abbiamo effettuato una revisione sistematica sulle differenze di sesso degli effetti avversi dei farmaci anticrisi in pazienti pediatrici con epilessia.

È stata effettuata una ricerca bibliografica su PubMed e sono stati inclusi tutti i risultati fino ad aprile 2020. L'eleggibilità dei lavori è stata valutata da due revisori indipendenti. Sono stati inclusi tutti gli studi che valutassero gli effetti collaterali dei farmaci anticrisi in pazienti con epilessia di età inferiore ai 18 anni, con riferimento ai due sessi.

Dei 5164 studi identificati ne sono stati inclusi sessantotto. Tra questi, diciotto studi hanno identificato il sesso come variabile che potesse influenzare il verificarsi di effetti collaterali. È stata riscontrata una frequenza più elevata di reazioni avverse ai farmaci nelle ragazze con diversi farmaci anticrisi, una maggiore tossicità retinica nei ragazzi che assumono vigabatrin, BMI più elevato, maggiori livelli di leptina, rischio di iperammoniemia e carenza di carnitina nelle ragazze in trattamento con acido valproico, una maggiore perdita di peso, più frequenti psicosi acute e casi di calcoli renali nelle ragazze in trattamento con topiramato.

Pochi studi hanno analizzato le differenze di sesso negli effetti collaterali dei farmaci anticrisi in popolazioni pediatriche. I risultati del nostro studio indicano la presenza di alcune differenze, evidenziando la necessità di una valutazione sistematica del sesso come variabile determinante nella risposta ai farmaci nella ricerca clinica.

Bibliografia

1. Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet*. 2020; 396(10250):565–82.
2. Soldin O, Mattison D. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(3):143–57.

Il “Peso Specifico” delle crisi epilettiche nell’ outcome a lungo termine delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo

C. Greco, M. Mastrangelo, F. Manti, V. Leuzzi

UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma

Le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) sono condizioni in cui le crisi epilettiche ed i disordini del neurosviluppo possono coesistere indipendentemente dall’eziologia genetica sottostante 1. L’obiettivo di questo studio era quello di determinare in che misura il fenotipo epilettico incida sull’outcome a lungo termine delle DEE 2.

Reclutati pazienti con diagnosi di DEE con eziologia genetica accertata afferenti alla nostra Istituzione dal 1997 al 2021. Per ciascun paziente è stata revisionata la documentazione epilettologica e posta in correlazione con il profilo cognitivo/di sviluppo, adattivo (VABS-II), emotivo-comportamentale (Aseba) e delle funzioni esecutive (BRIEF). Analisi statistica (IBM SPSS Statistics® v25: correlazione lineare di Spearman, t di Student, modelli di regressione lineare)

Analizzati 85 pazienti (età media 14.1 anni±6.9) con valutazione dell’outcome medio dopo 9.3 anni±7.1.

Dal modello di regressione lineare è risultato che il 26% della variabilità del QI/QS risulta attribuibile al numero di farmaci antiepilettici usati nel corso del follow-up (R^2 adattato=0.056; $p=0.023$), il 38% della variabilità della scala composita della VABS-II alla durata globale dell’epilessia (R^2 adattato=0.132; $p=0.002$.) ed il 41% della variabilità dei punteggi per i sintomi internalizzanti delle scale Aseba all’età di avvio della terapia antiepilettica (R^2 adattato=0.155; $p=0.003$).

Il nostro studio ha evidenziato, a seconda delle diverse funzioni neurocognitive esplorate, un “peso specifico” del fenotipo epilettico sullo sviluppo a lungo termine, in termini di variabilità, dal 26% al 41%. Quest’ampia variabilità potrebbe delineare il campo in cui una terapia antiepilettica più aggressiva potrebbe incidere sulle varie fasi del neurosviluppo.

Bibliografia

- Holmes GL. Effect of Seizures on the Developing Brain and Cognition. Seminars in pediatric neurology. 2016;23(2):120-126. doi:10.1016/J.SPEN.2016.05.001*
- Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. Neurology. 2012;79(13):1384-1391. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b55*

Studio retrospettivo sulle caratteristiche elettro-cliniche del fenomeno Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing (HIHARS) in soggetti con assenze tipiche

G. Magli, M.C. Melis, S. Etzi, L. Derosas, I. Onida, D.M. Simula, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

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

Le assenze tipiche (TA) sono un fenomeno epilettico caratteristico dell'infanzia e della adolescenza, elicitate dall'iperventilazione (HV). Il Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing (HIHARS), è un fenomeno non epilettico, indotto dall'HV, talvolta associato a disturbo della consapevolezza (HIHARS-AA). Le simili caratteristiche della video-EEG critica nei due fenomeni suggeriscono un effetto dell'alcalosi durante HV sullo stesso network cortico-talamo-corticale, ma con attivazione di canali ionici differenti. Recentemente è stato segnalato come HIHARS-AA e TA non occorrono contemporaneamente nello stesso paziente. Scopo dello studio è analizzare l'incidenza e le caratteristiche di HIHARS-AA in pazienti con TA, confermare i dati di letteratura, a supporto delle ipotesi neurofisiopatologiche formulate.

Sono stati reclutati 27 pazienti con TA esordite in un'età compresa tra 3 anni 11 mesi e 13 anni 2 mesi. Caratterizzazione elettro-clinica dell'HIHARS e confronto con dati di letteratura in pazienti con HIHARS-AA e TA.

7/27 soggetti presentano HIHARS-AA, tutti con TA dell'Infanzia (CAE). In 7/7 si conferma la dissociazione temporale tra l'HIHARS-AA e le TA: l'HIHARS-AA si presenta solo quando le TA sono controllate dagli AED o scomparse per età. Si confermano le caratteristiche elettrocliniche tipiche dei due fenomeni, rispetto alla letteratura.

Nella nostra casistica, l'HIHARS-AA si verifica solo nei pazienti con CAE, scompare prima dei 9 anni di età. Viene confermato che l'HIHARS-AA si presenta nei pazienti con TA, solo quando queste ultime siano scomparse, supportando l'ipotesi che le TA possano essere un fenotipo genetico prevalente sull'HIHARS-AA. Le simili caratteristiche dell'EEG critico avvallano l'ipotesi del coinvolgimento di un comune network.

Bibliografia

- 1. Mattozzi S, et al. Occurrence of hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing with altered awareness after successful treatment of typical absence seizures and a network hypothesis. Clin Neurophysiol Pract. 2021 Jun 11;6:185-188.*
- 2. Nasreddine W, Fakhredin M, Makke Y, Hmameess G, Sabbagh S, Beaini S, El Tourjuman O, Beydoun A. Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing: A mimicker of absence seizures in children. Epilepsy Behav. 2020 Feb;103(Pt A):106510.*
- 3. Lu Y, Yi L, Liu D, Li J, Sun L, Zhang Z. Alkalosis leads to the over-activity of cortical principal neurons. Neurosci Lett. 2012 Sep 13;525(2):117-22. doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.034. Epub 2012 Jul 27.*

Un caso complesso di stato focale e alterazioni cognitivo-comportamentali ad esordio acuto: encefalite autoimmune o altro?

A. Mollica¹, S. Barzaghi², C. Peruzzi¹, D. Sala², G. Kullmann¹, P. Di Bella¹, M.L. Melzi², A. Lazzerotti², C. Vimercati², A. Biondi²

¹Clinica di Neuropsichiatria Infantile Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo Monza

²Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo Monza

In letteratura esistono dati limitati rispetto ai casi di encefalite autoimmune (EA) anti GAD65 correlata, con protocolli terapeutici poco definiti. Descriviamo il caso di una paziente di 16 anni inizialmente diagnosticata come possibile EA, la cui storia clinica ci ha indotto a rivalutare altre possibili diagnosi. Dopo un periodo caratterizzato da restringimento del campo visivo e disturbi neuropsicologici aspecifici, la paziente ha presentato astenia e febbricola; successivamente, accedeva al nostro PS in stato confusionale, disfascia con episodi critici di tipo distonico a carico dell'arto superiore destro, incostante deviazione della rima labiale e senso di oppressione in sede retrosternale.

La RMN encefalo mostrava aree lesionali con interessamento prevalente corticale (ipotesi di encefalite). Il monitoraggio EEG evidenziava ripetute crisi focali a partenza emisferica sinistra, trattate inizialmente con Levetiracetam, successivamente con BDZ, Lacosamide e PB (con buona risposta terapeutica). Sulla base dei dati liquorali, della negatività delle indagini infettivologiche, della presenza di bande oligoclonali e della positività degli Ab anti GAD65 su liquor, è stata intrapresa immunoterapia (Metilprednisolone e Ig ev) e terapia con Rituximab (sospeso per sospetto effetto avverso). Nel contesto di un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche, le immagini RMN mostravano la riduzione di alcune lesioni. È stato necessario sospendere PB per rash cutaneo; lo stato focale è stato controllato con PHT. Considerata la comparsa di emiparesi sinistra e di un'area iperintensa tipo "stroke-like" in sede insulare dx, nell'ipotesi di una patologia mitocondriale, la paziente veniva trasferita presso Istituto Neurologico Besta per gli accertamenti del caso.

Bibliografia

1. *GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions* - P. Tsiortou et al. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2021, Vol.14: 1-17
2. *Mitochondrial Strokes: Diagnostic Challenges and Chameleons* - C. Pizzamiglio et al. *Genes* 2021,12,1643
3. *Focal status and acute encephalopathy in a 13-year-old boy with de novo DNMI1L mutation: Video-polygraphic pattern and clues for differential diagnosis* - M.M. Mancardi et al. *Brain and Development* 43 (2021): 644-651

Crisi neonatali: semeiologia e prognosi

S. Pellegrin¹, E. Boni¹, F. Menzato², M. Salandin¹, L. Parmeggiani¹, E. Menna¹, A. Ponta¹, G. Lazzaro¹, E. Chiodin², A. Staffler², E. Pavlidis¹

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

²Reparto di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Centrale di Bolzano, Bolzano

Esistono diverse classificazioni della semeiologia delle crisi neonatali (1,2) e rimane controversa l'associazione semeiologia-outcome (4,5).

Tra i neonati a rischio sottoposti ad EEG presso l'Ospedale di Bolzano (2008-2020), abbiamo incluso quelli con crisi confermate all'EEG. La semeiologia è stata classificata secondo la Classificazione di Volpe (1) considerando il tipo di crisi prevalente ed aggiungendo le crisi elettriche. Abbiamo analizzato la relazione semeiologia-outcome (morte, paralisi cerebrale, ritardo psicomotorio, epilessia post-neonatale).

Dei 751 neonati registrati, 68 sono stati inclusi. 12/26(46%) con crisi elettriche e l'unico con crisi miocloniche sono deceduti. Un outcome neurologico sfavorevole era presente in 20/26(76%) dei bambini con crisi elettriche e in 1/13(9%) con crisi cloniche. L'87,5% dei bambini con pregresse crisi elettriche a 24 mesi presentava un ritardo di sviluppo, mentre tutti i neonati con crisi cloniche avevano uno sviluppo adeguato. Un'epilessia post-natale si è verificata nel 75% dei bambini con crisi elettriche e in nessun caso di crisi cloniche. Il test delle proporzioni mostra una proporzione maggiore di epilessia tra chi ha presentato crisi toniche, miocloniche ed elettriche rispetto alle crisi cloniche.

Come precedentemente descritto, le crisi elettriche sembrano avere la maggior correlazione con outcome sfavorevoli (3), probabilmente in rapporto alla gravità del danno cerebrale associato. Le crisi cloniche, al contrario, sono associate ad outcome più favorevoli (4). I pazienti con crisi clinicamente meno evidenti sono dunque quelli da monitorare più attentamente. In futuro: incrementare il campione e riclassificare le crisi secondo la nuova classificazione per valutare la replicabilità dei risultati.

Bibliografia

1. Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989
2. Pressler, R.M., Cilio, M.R., Mizrahi et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2021
3. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology*. 2020
4. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011

Fattori di rischio per lo sviluppo di epilessia post-neonatale in neonati con encefalopatia ipossico-ischemica trattati con ipotermia

E. Pollina¹, F. Teutonico², A. Passarini², S. Bergamoni², E. Morabito¹, M. Basso¹, A. Vignoli¹⁻²

¹Università degli Studi di Milano

²Dipartimento di Neuropsichiatria dell'Infanzia e della Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Il trattamento di scelta dell'encefalopatia ipossico-ischemica neonatale (EII) rappresentato dall'ipotermia terapeutica (IT) ha comprovati effetti favorevoli sull'outcome motorio e cognitivo e sembra influenzare l'incidenza di epilessia a distanza. Scopo di questo lavoro è identificare eventuali fattori predittivi di sviluppo di epilessia post-neonatale in neonati con EII sottoposti a IT.

Su 60 neonati con EII trattati con IT dal 2009 al 2021 presso l'Ospedale Niguarda di Milano, abbiamo selezionato neonati che hanno presentato crisi epilettiche dalla nascita fino a 24 ore dopo il termine della fase di riscaldamento con un follow up >12 mesi.

28 pazienti hanno presentato crisi epilettiche fino a 24 ore dopo IT. Dei 24 neonati sopravvissuti, 5 pazienti (21%) hanno sviluppato un'epilessia post-neonatale (gruppo 1) e 19 pazienti (79%) non hanno presentato tale disturbo (gruppo 2). Abbiamo documentato un'EII di grado severo in 4 pazienti del gruppo 1 (80%) e in 4 pazienti del gruppo 2 (21%) (p-value=0.03). Un'attività elettrica cerebrale gravemente alterata a 72 ore è stata documentata nella totalità dei pazienti del gruppo 1 (100%) e in 4 casi del gruppo 2 (21%) (p-value=0.003). Un danno cerebrale di grado severo alla risonanza cerebrale (strutture interessate gangli della base, sostanza bianca e corteccia cerebrale) è stato riscontrato in 4 pazienti del gruppo 1 (80%) e in 3 del gruppo 2 (16%) (p-value= 0.015)

Una politerapia farmacologica (≥ 3 farmaci) si è resa necessaria in 3 bambini del gruppo 1 (60%) e in 2 del gruppo 2 (11%) (p-value=0.045). La terapia antiepilettica è stata sospesa alla dimissione rispettivamente in 3 nel gruppo 1 (60%) e in 13 del gruppo 2 (69%) (p-value=0.74). L'età di esordio dell'epilessia post-neonatale era < 12 mesi in 4 bambini.

Il nostro studio sembra confermare come tra i neonati con EII quelli che svilupperanno l'epilessia post-neonatale possano essere identificati in modo abbastanza preciso già nel periodo neonatale utilizzando criteri clinici, EEG e neuroradiologici.

Bibliografia

1. Liu X et al. "Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy". *Epilepsia*. 2017; 58(11):1902-1911.
2. McDonough TL et al. "Prediction of Future Epilepsy in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Who Received Selective Head Cooling". *J Child Neurol*. 2017; 32(7):630-637.
3. Nevalainen P. et al., "Neonatal neuroimaging and neurophysiology predict infantile onset epilepsy after perinatale hypoxic ischemic encephalopathy". *Seizure: European Journal of epilepsy*. 2020 ; 80 : 249-256.

Caratteristiche cliniche e comorbidità nello spettro delle encefalopatie KCNQ2-correlate: risultati di un'indagine guidata dalle famiglie

J. Proietti^{1,2}, A. Cossu^{1,2}, T. Lo Barco^{1,2}, B. Dalla Bernardina², I. Brambilla^{2,3,4,5}, E. Giarola^{2,3,4}, A. Costa⁵, T. De Benito⁶, S. Bethge⁷, S. Cardot⁸, E. Remonato^{3,5}, S. Gramaglia⁵, F. Darra^{1,2}

¹Università degli Studi di Verona

²Centro di Ricerca per Epilessia in età Pediatrica

³Alleanza Epilessie Rare e Complesse

⁴Dravet Italia Onlus

⁵European KCNQ2 Association Odu

⁶Association KCNQ2 Espana

⁷KCNQ2 Einblick Beratung Netzwerk E.V.

⁸KCNQ2 France Mila

Mutazioni del gene KCNQ2 sono associate a un vasto spettro di disturbi, dalle Convulsioni Neonatali Benigne Familiari a Encefalopatie Epiletiche ad Esordio Precoce (KCNQ2-DEE). Le comorbidità associate alla patologia e l'impatto sulla vita dei pazienti non sono ancora stati caratterizzati. L'obiettivo del nostro studio è determinare le caratteristiche fenotipiche che influenzano maggiormente i pazienti affetti da encefalopatia KCNQ2-correlata e le loro famiglie.

Con la collaborazione di caregivers provenienti da diverse associazioni europee di famiglie, abbiamo elaborato un questionario finalizzato da indagare esordio e frequenza delle crisi epilettiche, farmaci anticonvulsivi (ASM), ospedalizzazioni, tappe di sviluppo, comorbidità.

Abbiamo raccolto risposte da 81 famiglie di pazienti, 41 femmine 40 maschi, da 14 Paesi. Età media 7.6 anni (4 mesi – 43.6 anni). Di 76 pazienti epilettici (93.6%), il 55.3% è libero da crisi. Tra i pazienti con epilessia attiva, quelli con età maggiore hanno una minor frequenza di crisi ($p > 0.05$). 62/81 assumono ASM. L'81.5% lamenta almeno una comorbidità, più frequentemente ortopedica (46.9%) e/o gastrointestinale (costipazione nel 30.3%). Pazienti con età > 3 anni hanno un maggior numero di comorbidità ($p < 0.05$). Pazienti con esordio nelle prime ore di vita presentano un maggior numero di comorbidità ($p < 0.05$). Il numero di comorbidità correla con la frequenza degli accessi in pronto soccorso, motivati soprattutto da problematiche respiratorie ($p < 0.05$).

Questo studio costituisce la più estesa raccolta di dati di pazienti con encefalopatia KCNQ2-correlata, con particolare attenzione alle comorbidità in una vasta fascia d'età. La partecipazione dei caregivers contribuisce a definire l'impatto della patologia sulla vita dei pazienti e delle famiglie.

La valutazione dei sintomi del disturbo dello spettro autistico nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo

C. Quintavalle¹, S. Cappelletti², C. Falamesca², C. Correale², I. Tondo¹, M.L. Nicoli², M. Trivisano¹, N. Pietrafusa¹, A. Ferretti¹, F. Vigeveno³, T. Grimaldi Capitello², N. Specchio¹

¹UO Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

²UO Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Le encefalopatie epilettiche di sviluppo (DEE) sono spesso associate, oltre a ritardo psicomotorio, ad atipie comunicative e relazionali e comportamenti ristretti e ripetitivi, tratti distintivi del disturbo dello spettro autistico (ASD). Risulta tuttora discussa la relazione tra DEE e diagnosi di ASD attraverso strumenti standardizzati. L'obiettivo principale di questa review è stato quello di analizzare e quantificare gli strumenti di screening di ASD nelle DEE presenti in letteratura.

Gli articoli sono stati recuperati da Pubmed inserendo le parole chiave "epileptic encephalopathy" and "autism spectrum disorder". Sono stati inclusi studi presentati in inglese e pubblicati entro 10 anni dalla data della ricerca.

Sono stati revisionati 68 articoli. Ne sono stati selezionati 15 che utilizzavano strumenti per diagnosticare ASD. Tra le scale maggiormente utilizzate troviamo: 5 articoli (33.3%) utilizzano la Childhood Autism Rating Scale (CARS); 3 articoli (20%) utilizzano lo strumento di screening Social Communication Questionnaire (SCQ); 3 articoli (20%) l'Autism Diagnostic Interview (ADI-R); 2 articoli (13.3%) utilizzano l'Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition (ADOS-2); 2 articoli (13.3%) utilizzano the Autism Behavior Checklist (ABC).

La scala maggiormente utilizzata per rilevare la sintomatologia autistica nelle DEE è la scala CARS. 5/15 studi trattavano nello specifico la sindrome di Dravet, che risulta essere la più studiata tra le DEE rispetto alla diagnosi di ASD. Sono ancora pochi, tuttavia, gli studi che utilizzano degli strumenti standardizzati per valutare i sintomi di ASD nelle DEE. Ulteriori studi sono necessari per definire la prevalenza di ASD nelle DEE attraverso scale standardizzate.

Bibliografia

1. Specchio N., Trivisano M. (2020). What are the epileptic encephalopathies? *Current Opinion in Neurology*; 33(2), 179-184.
2. Srivastava, S., & Sahin, M. (2017). Autism spectrum disorder and epileptic encephalopathy: common causes, many questions. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9(1), 1-11.

Il Espansione della Poirier-Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome: Evidenze Da Una Coorte Italiana Multicentrica

A. Santangelo¹, F. Bravin¹, A. Bonuccelli¹, D. Peroni^{1,2}, R. Battini^{2,3}, T. Foiadelli⁴, V. Bertini⁵, A. Valetto⁵, M. Iacomino⁶, V. Nigro⁷, A.L. Torella⁷, M. Scala^{8,9}, V. Capra⁶, M.S. Vari⁹, A. Fetta¹⁰, V. Di Pisa¹⁰, F. Montanari¹¹, R. Epifanio¹², P. Bonanni¹³, R. Giorda¹⁴, F. Operto¹⁵, G. Pastorino¹⁵, E. Sarigecili¹⁶, E. Sardaroglu¹⁶, C. Okuyaz¹⁷, S. Bozdogan¹⁸, L. Musante¹⁹, F. Faletta¹⁹, C. Zanusi²⁰, A. Ferretti²¹, F. Vigevano²², P. Striano^{8,9}, D.M. Cordelli¹⁰, A. Orsini¹

¹Neurologia Pediatrica, UO Pediatria, Ospedale Santa Chiara, Az.Osp.Universitaria Pisana, Pisa, Italia

²Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia

³IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone, Italia

⁴Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia

⁵UO Citogenetica, Ospedale Santa Chiara, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italia

⁶Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

⁷UO Genetica Medica, Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Caserta, Italia

⁸Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno Infantile, Università di Genova, Genova, Italia

⁹UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

¹⁰UOC Neuropsichiatria dell'età Pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italia

¹¹UO Genetica Medica, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

¹²UO Neurofisiologia Clinica, IRCCS Istituto Scientifico E. Medea, Bosisio Parini, Italia

¹³UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Istituto Scientifico E. Medea, Bosisio Parini, Italia

¹⁴Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto Scientifico E. Medea, Bosisio Parini, Italia

¹⁵UO Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno, Fisciano, Italia

¹⁶Department of Pediatric Neurology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

¹⁷Department of Pediatric Neurology, Mersin University, Mersin, Turkey

¹⁸Department of Medical Genetics, Balcali Clinics and Hospital, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, Turkey

¹⁹UO Genetica Medica, IRCCS Istituto Materno Infantile "Burlo Garofolo", Trieste, Italia

²⁰UO Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Materno Infantile "Burlo Garofolo", Trieste, Italia

²¹UO Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

²²Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

La Poirier-Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome (POBINDS) è una rara patologia, recentemente descritta, associata a mutazioni a carico del gene CSNK2B, che codifica per la chinasi CK2, coinvolta nello sviluppo neuronale e della trasmissione sinaptica. Tale patologia sembra manifestarsi principalmente con epilessia ad insorgenza precoce e deficit intellettivi di varia entità. Nonostante i pochi casi descritti in letteratura, l'ampio range fenotipico riscontrato potrebbe essere correlato alle differenti mutazioni che coinvolgono CSNK2B.

Attraverso un'analisi retrospettiva multicentrica il nostro gruppo ha recuperato i dati clinici, strumentali e di laboratorio di pazienti affetti da POBINDS, diagnosticata attraverso Next-Generation Sequencing (NGS) o indagine esomica. Per poter essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere un'età inferiore a 18 anni al momento del reclutamento, e non presentare ulteriori mutazioni genetiche ascrivibili al quadro clinico manifestato.

Sono stati reclutati in totale nove pazienti con mutazioni de novo a carico del gene CSNK2B. Tutti i soggetti arruolati hanno presentato crisi epilettiche di vari fenotipi, in otto casi associate a diversi gradi di disabilità
Padova, 8-10 giugno 2022

intellettiva. Sono state quindi documentate ulteriori caratteristiche cliniche, quali anomalie vascolari, dismorfismi facciali ed endocrinopatie. L'analisi genetica eseguita ha inoltre rilevato 6 nuove variabili genetiche di CSNK2B non riportate dalla letteratura precedente.

Nonostante non sia possibile stabilire una chiara associazione tra il genotipo ed il fenotipo clinico all'interno della nostra coorte di pazienti con mutazione di CSNK2B, l'identificazione di nuove variabili genetiche e la descrizione di ulteriori aspetti clinici può contribuire ad una maggiore comprensione dei fenotipi clinici di POBIDS.

Bibliografia

1. Poirier, K.; Hubert, L.; Viot, G.; Rio, M.; Billuart, P.; Besmond, C.; Bienvenu, T. *CSNK2B* splice site mutations in patients cause intellectual disability with or without myoclonic epilepsy. *Hum. Mutat.* 2017, 38, 932–941. *Riferimenti*
2. Li, J.; Gao, K.; Cai, S.; Liu, Y.; Wang, Y.; Huang, S.; Zha, J.; Hu, W.; Yu, S.; Yang, Z.; et al. Germline de novo variants in *CSNK2B* in Chinese patients with epilepsy. *Sci. Rep.* 2019, 9, 17909.
3. Ernst, M.E.; Baugh, E.H.; Thomas, A.; Bier, L.; Lippa, N.; Stong, N.; Mulhern, M.S.; Kushary, S.; Akman, C.I.; Heinzen, E.L.; et al. *CSNK2B*: A broad spectrum of neurodevelopmental disability and epilepsy severity. *Epilepsia* 2021, 62, e103–e109.

Valutazione dei disturbi del sonno nelle prime diagnosi di epilessia in età pediatrica: dati preliminari e modalità di studio

E. Schiavon¹, G. Milito², P. Accorsi², P. Martelli², E. Campostrini², E. Crotti², J. Galli^{1,2}, E. Fazzi^{1,2}, L. Giordano¹

¹Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli studi di Brescia, Brescia

²Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – ASST Spedali Civili di Brescia

I disturbi del sonno e l'epilessia sono fenomeni interconnessi: un disturbo del sonno può peggiorare il controllo delle crisi, come l'epilessia e la terapia antiepilettica possono impattare sulla qualità del sonno.¹

I disturbi del sonno sono frequenti comorbidità nei pazienti con epilessia, in particolare l'insonnia cronica e alcune parasonnie.¹ Tali disturbi vanno riconosciuti, non solo per una corretta diagnosi differenziale, ma anche perché un trattamento precoce può aiutare a migliorare la qualità della vita e l'outcome dell'epilessia.^{1,2}

A partire da Ottobre 2021 presso il CRE e la UONPIA di Brescia tutti i bambini di età 2-18 anni con prima diagnosi di epilessia sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo neurologico, EEG e a questionari validati per individuare i disturbi del sonno (SDSC, MEQ-SF, ESS). Sono stati esclusi bambini con diagnosi di disturbo del neurosviluppo.

Attualmente sono stati analizzati 60 pazienti in 5 mesi ed emerge la presenza di un disturbo del sonno (almeno una scala del SDSC con valori patologici) nel 30% dei casi, con prevalenza di disturbi della transizione veglia-sonno (15%), disturbi di inizio e mantenimento del sonno (11%) e disturbi respiratori (11%).

Dall'analisi dei dati preliminari risulta che i disturbi del sonno che prevalgono sono in linea con la letteratura italiana², ma in percentuale minore; è possibile ipotizzare che la terapia antiepilettica svolga un ruolo sulla genesi ed eventuale peggioramento dei disturbi del sonno. Sugeriamo, per ogni prima diagnosi di epilessia in età pediatrica, di studiare il sonno per valutare l'effetto della successiva terapia antiepilettica.

Bibliografia

1. Layne Moore J, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C, St Louis StLouisErik EK. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy A case report of a patient with generalized convulsive. *Neurotherapeutics*. 2021; 18:170-180.
2. Zambrelli E, Turner K, Vignoli A, et al. Sleep disturbances in Italian children and adolescents with epilepsy: A questionnaire study. *Epilepsy behav*. 2020 May;106:107014

Repetitive sleep starts in Allan-Herndon-Dudley syndrome (MCT8 deficiency)

R. Solazzi¹, G. Nanni², S. Esposito¹, M. Estienne¹, E. Freri¹, F. Zibordi¹, L. Canafoglia³, B. Castellotti⁴, T. Granata¹

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

²UO Pediatria, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

³UOC Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁴UOC Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley (deficit di MCT8) è una rara leucoencefalopatia genetica associata a mutazioni del gene SLC16A2 (localizzato sul cromosoma X), che determinano un difetto di trasporto degli ormoni tiroidei. Il quadro clinico deriva da una condizione di ipotiroidismo centrale e di tireotossicosi cronica a livello periferico ed è caratterizzato, dal punto di vista neurologico, da ipotonia, ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva, segni piramidali, disordini del movimento, epilessia.¹

I "Repetitive Sleep Starts" (RSS) sono un fenomeno parossistico non epilettico ad insorgenza durante il sonno nREM, descritto per la prima volta in soggetti con PCI2 e più recentemente anche in altre condizioni neurologiche (trauma cranico, epilessia focale) o in soggetti normali³. I RSS entrano spesso in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche per le loro caratteristiche cliniche e il loro riconoscimento è fondamentale ai fini terapeutici.

Obiettivo del lavoro è descrivere il fenomeno dei RSS in soggetti con sindrome di Allan-Herndon-Dudley.

Revisione delle registrazioni video-EEG-poligrafiche di pazienti con mutazioni del gene SLC16A2 afferenti al Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche dell'Istituto Neurologico C. Besta.

4 pazienti con mutazioni del gene SLC16A2 hanno presentato, nel corso della loro evoluzione clinica, manifestazioni parossistiche inquadrabili come RSS.

I RSS sono risultati un fenomeno frequente nei nostri pazienti con sindrome di Allan-Herndon-Dudley. Presentiamo le caratteristiche cliniche ed EEG-poligrafiche dei RSS, ponendo particolare attenzione al problematico aspetto della diagnosi differenziale con altre manifestazioni parossistiche, epilettiche e non epilettiche, che spesso si associano in questa forma di encefalopatia genetica.

Bibliografia

1. Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, Perret N, Des Portes V, Sarret C; RMLX/AHDS Study Group. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Dec;61(12):1439-1447. doi: 10.1111/dmcn.14332. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410843.
2. Fusco L, Pachatz C, Cusmai R, Vigeveno F. Repetitive sleep starts in neurologically impaired children: an unusual non-epileptic manifestation in otherwise epileptic subjects. *Epileptic Disord.* 1999 Mar;1(1):63-7. PMID: 10937135.
3. Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. *Epilepsy Behav.* 2021 Aug;121(Pt A):108075. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108075. Epub 2021 May 30. PMID: 34077901.

Lacosamide EV nei pazienti pediatrici con epilessia o encefalopatia epilettica: efficacia e tollerabilità

C. Spagnoli¹, S. Rizzi¹, A. Cavalli¹, D. Frattini¹, C. Fusco^{1,2}

¹S.O.C. di Neuropsichiatria infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

²Laboratorio di Neurofisiologia Pediatrica, S.O.C. di Neuropsichiatria infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

La lacosamide è un antiepilettico che agisce tramite l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti¹. Dati di letteratura ne propongono l'utilizzo in acuto nello stato epilettico (SE)². Altri potenziali utilizzi della formulazione endovena includono le crisi in grappolo (CG) e l'esacerbazione della frequenza critica (EFC) in pazienti con epilessia nota³.

Riportiamo la nostra esperienza nell'introduzione di lacosamide in infusione endovenosa in pazienti pediatrici con epilessia o encefalopatia epilettica (EE) in caso di SE, CG o EFC.

Abbiamo introdotto lacosamide ev in 23 pazienti (12 femmine) con età media di 7,5 anni (range: 3 mesi-16,75 anni) e diagnosi di epilessia focale in 2 (8,7%), epilessia farmaco-resistente in 10 (43%), encefalopatia epilettica farmaco-resistente in 11 (48%), per la gestione di: EFC in 13 (56,5%), CG in 8 (35%), SE in 2 (8,7%). In 8 (35%) abbiamo riscontrato la risoluzione delle crisi in acuto, in 6 (26%) una riduzione e in 9 (39%) nessuna modifica. Non abbiamo evidenziato alterazioni ECGrafiche acute. All'ultimo follow-up (durata media: 2,1 anni, range: 1,8 mesi-4,7 anni; età media: 9,7 anni, range: 5 mesi-18 anni), la "retention rate" è del 69,5%. In 6 (26%) pazienti il farmaco è stato sospeso per ridotta/assente efficacia, in un caso (4%) per effetti collaterali acuti (vomito).

Nella coorte retrospettiva, con alta prevalenza di farmaco-resistenza ed EE, la tollerabilità e la "retention rate" sono risultate elevate. L'efficacia, considerata la complessità dei casi trattati, appare soddisfacente.

La lacosamide può essere considerata nella gestione delle CG o nell'EFC in pazienti pediatrici con epilessie complesse.

Bibliografia

1. Rogawski MA, Tofighy A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015;110:189-205.
2. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodríguez PJ, Rueda MC, Polanía JP, Castañeda AC. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2018;56:34-40.
3. Arkilo D, Gustafson M, Ritter FJ. Clinical experience of intravenous lacosamide in infants and young children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(2):212-217.

La Fenfluramina riduce significativamente le crisi quotidiane aumentando i giorni liberi da crisi nella Sindrome di Dravet

N. Specchio¹, J. Sullivan², O. Devinsky³, S. Auwin^{4,5}, M. Scott Perry⁶, A. Strzelczyk⁷, A. Gil-Nagel⁸, D. Dai⁹, S. Funicello¹⁰, G. M. Farfel¹⁰, B.S. Galer¹⁰, A.R. Gammaitoni¹⁰

¹Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italy

²University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

³NYU Langone Medical Center, New York, NY, USA

⁴Robert Debré Children's Hospital, APHP, Université de Paris, Paris, France

⁵Institut Universitaire de France (IUF)

⁶Cook Children's Medical Center, Fort Worth, TX, USA

⁷Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

⁸Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain

⁹Syneos Health, Morrisville, NC, USA

¹⁰Zogenix, Inc., Emeryville, CA, USA

La Sindrome di Dravet è una encefalopatia epilettica e di sviluppo con un elevato numero di crisi. L'efficacia di un trattamento che fornisca un periodo di tempo libero da crisi influisce positivamente sia sulla qualità della vita che sullo sviluppo neurologico. Analisi basate sul tempo all'evento (TTE), valutano quanto tempo impiega ogni paziente per raggiungere il numero di crisi abituale e fornisce informazioni sui cambiamenti nei giorni liberi da crisi.

Applicare l'approccio analitico TTE per determinare l'intervallo libero da crisi e il tempo per raggiungere la frequenza delle crisi al basale di 6 settimane nei pazienti con DS trattati con fenfluramina (FFA)

Questa analisi post-hoc ha valutato i dati combinati di due studi clinici identici randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo di FFA in pazienti con SD (Studio 3: NCT02682927, NCT02826863)¹²

I pazienti nei gruppi con dose di FFA 0,7 e 0,2 mg/kg/die hanno impiegato significativamente più tempo per raggiungere il numero delle crisi al basale rispetto ai pazienti nel gruppo placebo.

I TTE mediani erano 13,7 settimane nel gruppo FFA 0,7 mg/kg/die, 11,1 settimane nel gruppo FFA 0,2 mg/kg/die e 6 settimane nel gruppo placebo ($P < 0,0001$)

Nel gruppo FFA 0,7 mg/kg/die, il 65% ($n=31$) dei pazienti non ha mai raggiunto il numero delle crisi al basale ($P < 0,0001$ rispetto al placebo) rispetto al 6% ($n=3$) nel gruppo placebo

Questa analisi ha dimostrato la capacità del trattamento con fenfluramina di: ridurre il carico di crisi quotidiane, aumentare i giorni senza crisi, fornire periodi prolungati senza crisi.

Il Neurofeedback nelle epilessie pediatriche: uno strumento di autoregolazione e controllo attentivo

I. Tondo¹, M.S. Nicoli², G. Mantovani², C. Correale², C. Quintavalle², C. Falamesca², T. Capitello Grimaldi², F. Vigevano³, S. Cappelletti^{2,1}, N. Specchio¹

¹UO Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

²UO Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Il Neurofeedback è un intervento psicofisiologico che promuove l'autoregolazione del soggetto attraverso l'utilizzo dell'elettroencefalogramma, di un software e di un feedback visivo e/o uditivo. Presentiamo i primi risultati del trattamento di Neurofeedback applicato a tre pazienti affetti da epilessia.

Il trattamento di Neurofeedback prevedeva: un ciclo di dieci sedute a cadenza settimanale; due sedute di valutazione neuropsicologica pre e post trattamento (3 mesi) per indagare le funzioni cognitive, attentive, emotivo-comportamentali e di qualità di vita. Il protocollo di NFB è stato "reward" sensorimotor (SMR) (12-15 Hz), "inhibit" Theta (4-8 Hz) e High Beta (21-35 Hz).

Primo paziente: 17aa, epilessia focale associata a tumore neuroepiteliale disembrionoplastico trattato chirurgicamente nel 2015. Dubbi episodi di natura critica, assume carbamazepina. Alla valutazione post training: attenzione visiva (TMT-A= 51" vs 32", shifting (TMT-B=99"vs 82"), qualità di vita (65 vs 75).

Secondo paziente: 10aa, epilessia focale sintomatica di displasia. Spasmi asimmetrici agli arti superiori con caduta del capo, assume etosuccimide, sodio valproato e carbamazepina. Alla valutazione post training: attenzione visiva (Nepsy A1= 22 vs 26), qualità di vita (61 vs 73).

Terzo paziente: 11aa, epilessia mioclonica generalizzata (mutazione del gene CHD2). Mioclonie e assenze con mioclonie palpebrali, assume etosuccimide. Alla valutazione post training: shifting (Nepsy A4: A=7 vs 12, B=1 vs 9, C=4 vs 10), qualità di vita (75 vs 91).

Considerando l'aumento delle prestazioni e l'assenza di effetti collaterali il NFB potrebbe essere utilizzato nel trattamento di pazienti con epilessia al fine di potenziare alcune funzioni neuropsicologiche e migliorare la qualità di vita.

Bibliografia

- Dobrakowski, P., & Lebecka, G. (2020). Individualized neurofeedback training may help achieve long-term improvement of working memory in children with ADHD. Clinical eeg and Neuroscience, 51(2), 94-101.*
- Nigro, S.E. The Efficacy of Neurofeedback for Pediatric Epilepsy. Appl Psychophysiol Biofeedback 44, 285-290 (2019).*

Il ruolo della caratterizzazione fenotipica nell'inquadramento diagnostico di un disturbo del neurosviluppo: lieve ritardo motorio, epilessia con mioclonie palpebrali e sospette assenze, mutazione del gene SETD1B

C. Zanusi¹, L. Musante², F. Faletra², ME. Morelli¹, M. Carrozzi¹, P. Costa¹

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

²S.C. Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

L'eterogeneità genetica e fenotipica delle epilessie a esordio precoce fa emergere l'importanza di un approccio metodologico inclusivo che consideri indicativo l'interessamento contemporaneo di più traiettorie dello sviluppo e ne preveda una precoce, precisa caratterizzazione.

Descrizione del caso di un bambino con epilessia, lieve ritardo motorio, mutazione nel gene SETD1B. Revisione della letteratura e reverse phenotyping.

Il bambino giunge all'attenzione per ipotonia, aumento degli enzimi muscolari, lieve ritardo motorio. Nel corso degli approfondimenti avviati nel sospetto di una malattia neuromuscolare, viene riportata a 22 mesi la presenza, da un anno, di mioclonie palpebrali, talora associate a interruzione del contatto. La videoEEG conferma la natura epilettica delle manifestazioni. L'analisi dell'esoma individua una mutazione de novo, non descritta, nel gene SETD1B. A 3 anni e 7 mesi, in terapia con acido valproico, lo sviluppo psicomotorio è regolare, le crisi risultano parzialmente controllate.

La quantità di informazioni fornite dalla genetica implica un aumento dell'impegno nella selezione dei pazienti e nella scelta dell'indagine diagnostica appropriata. Il reverse phenotyping è uno strumento complementare rilevante per l'interpretazione delle varianti e per l'individuazione di correlazioni fenotipo-genotipo specifiche. In questo caso, l'interpretazione dei sintomi come espressione, anche se lieve, di un disturbo del neurosviluppo ha influenzato la scelta della metodica diagnostica. Varianti di SETD1B sono associate a compromissioni gravi del neurosviluppo; il reverse phenotyping, eseguito a supporto della diagnosi, ha focalizzato l'attenzione su una correlazione già descritta con l'epilessia generalizzata e in particolare nello spettro delle mioclonie palpebrali con assenze 1,2,3 .

Bibliografia

1. Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, et al. De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet.* 2018 Jan;137(1):95-104.
2. Hiraide T, Hattori A, Ieda D, et al. De novo variants in SETD1B cause intellectual disability, autism spectrum disorder, and epilepsy with myoclonic absences. *Epilepsia Open.* 2019 May 24;4(3):476-481.
3. Weerts MJA, Lanko K, Guzmán-Vega FJ, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the SETD1B-related syndrome. *Genet Med.* 2021 Nov;23(11):2122-2137.

Stato di male non convulsivo: utile trattamento ex-adiuvantibus senza EEG?

C. Zardini, E. Lorenzon, J. Favaro, M. Nosadini, S. Sartori, I. Toldo

Neurologia e neurofisiologia pediatrica, Dipartimento della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera – Università degli studi di Padova

La diagnosi dello stato di male non convulsivo in età pediatrica rappresenta ancora una sfida.

Caso 1: maschio, 1 anno, asma allergico, sviluppo psicomotorio regolare, non assume farmaci. Giungeva in PS per rapido ed ingravescente decadimento dello stato di vigilanza alla sera. Riferito pallore, mancata risposta alla chiamata, non clonie, non rilascio sfinteriale, non scialorrea, non vomiti. Esami ematici di primo livello nella norma. TC encefalo negativa. Non disponibile EEG notturno. Nel sospetto di SMNC si effettuava bolo di MDZ senza beneficio, poi bolo di PHT senza beneficio. Si procedeva con IOT e trasferimento in TIPed. Nella giornata successiva svezzato dalla ventilazione invasiva, ripresa graduale dello stato di vigilanza. EEG polisonno (a 43 ore dall'esordio) nella norma. Gli esami tossicologici su sangue ed urine effettuati in PS mostravano elevata positività per THC e cocaina, confermato su capello.

Caso 2: femmina, 11 anni, in riferita buona salute. Non assume farmaci. Giungeva in PS in seguito a episodio domiciliare di perdita di contatto improvvisa con mancata risposta alla chiamata ed allo stimolo doloroso, seguito da ipotono generalizzato. Esami ematici di primo livello ed ECG nella norma. Nel sospetto clinico di SMNC (non disponibile EEG in urgenza), si effettuava MDZ senza beneficio. TC encefalo negativa. Successivo EEG (a 3 ore dall'esordio), negativo. Si concludeva quindi per possibile episodio sincopale.

L'EEG si dimostra uno strumento indispensabile nella diagnosi di SMNC, il cui trattamento ex-adiuvantibus nel sospetto clinico non è sempre dirimente.

Poster

GENETICA

Crisi uditive riflesse a trasmissione autosomica dominante relate a LGI1: studio di una famiglia

P. Banfi¹, R. Casalone³, P. Granata³, V. Mariani¹, M. Versino²

¹SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

²Università dell'Insubria- ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

³SSD SMEL specializzato in citogenetica e Genetica Medica; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

Mutazioni del gene LGI1 sono state associate ad epilessia familiare del lobo temporale laterale autosomica dominante, una sindrome epilettica focale caratterizzata da manifestazioni critiche con prominenti sintomi uditivi (1).

La probanda (57 anni): esordio dell'epilessia a 12 anni; rare crisi tonico cloniche morfeiche e crisi focali diurne con sintomi uditivi scatenate dal suono del telefono; avverte una sensazione di fischio all' orecchio destro e un rumore di fondo con difficoltà a decodificare quanto ascolta; segue un'emozione che non sa descrivere; può parlare e può rievocare gli episodi. EEG: onde lente e puntute sulle derivazioni temporali di sinistra. Il fratello (49 anni): esordio dell'epilessia a 13 anni con una crisi tonico clonica morfeica; crisi analoghe ripetute a 14, 17 e 24 anni; crisi focali diurne, in relazione a stimolo acustico più o meno strutturato, sovrapponibili semeiologicamente agli episodi descritti dalla sorella. EEG: theta aspro bitemporale e occasionali complessi punta- onda atipici diffusi. RM encefalo normale e completo controllo delle crisi con basse dosi di carbamazepina in entrambi i soggetti. Il padre di 75 anni aveva presentato rare crisi tonico-cloniche e crisi focali con semeiologia visiva e psichica nell'adolescenza. EEG: gruppi theta cuspidati fronto- temporali. I due fratelli sono stati sottoposti ad analisi multigenica di geni per l'epilessia del lobo temporale (CPA6, GAL, LGI1, RELN) mediante sequenziamento dell'esoma.

Nella probanda e nel fratello è stata riscontrata una variazione p.Arg311Ter (c.931C>T) in eterozigosi nel gene LGI1; la mutazione introduce un codone di STOP prematuro della traduzione del mRNA ed è da considerarsi patogenetica (2,3).

Bibliografia

1. Michelucci R. and Nobile C Autosomal Dominant Epilepsy with auditory features. In Gene Reviews. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2022. (Updated 2019 Jan10)
2. Richards S. ET AL. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 5:405-24.
3. Lindy as ET AL. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. Epilepsia, 2018 59(5)1062-1071.

Epilessia ad esordio precoce e disturbo del neurosviluppo: un caso di nuova mutazione del gene SCN8A

L. Baratto¹, C. Cuccurullo¹, V. Salpietro², A. Accogli², A. Riva², P. Striano², E. Nicoletta¹, A. Catone¹, L. Bilo¹, A. Coppola¹

¹UOC Neurologia e Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

²Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DiNOGMI), Università di Genova, Genova

Le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo sono caratterizzate da ritardo psicomotorio (RSPM) e da attività epilettica responsabile di ulteriore regressione dello sviluppo, spesso associate a mutazione di un singolo gene. Descriviamo il caso di una paziente di 24 anni affetta da crisi epilettiche bilaterali tonico-cloniche e miocloniche, con esordio all'età di 6 mesi seguito da RSPM. Nel corso degli anni la paziente ha mostrato ricomparsa delle crisi alla riduzione della carbamazepina; allo stato attuale, la paziente non ha crisi maggiori da 5 anni, ma solo crisi miocloniche in cluster perimenzstruale ed è in trattamento con clobazam, carbamazepina e perampanel. Quest'ultimo ha determinato scomparsa dell'attività theta ritmica e riduzione delle crisi. All'esame neurologico: deambulazione a base allargata, ptosi palpebrale sinistra, lieve tremore cinetico, scoliosi. EEG: subcontinua attività theta ritmica diffusa ed anomalie epilettiformi a complessi punta-onda nelle aree frontali. RMN encefalo: atrofia cerebrale nelle aree insulo-frontali e cerebellare bilaterali. Valutazione cognitiva: insufficienza mentale di grado medio; test di personalità: immaturità, scarsa integrazione affettiva, pensiero stereotipato, inibizione intellettiva.

Sequenziamento del gene SCL2A1 e FISH per la ricerca di cromosoma 20 ad anello (nella norma). Array-CGH (duplicazione parziale 8p23.1 ereditata da padre sano). Sequenziamento esomico del trio. WAIS e Test Rorschach.

L'esoma ha individuato una mutazione de-novo di SCN8A (C.4473 A>C; p.Lys1493Asn), missenso, mai riportata in letteratura, compatibile con sindrome DEE13 (Developmental and Epileptic Encephalopathy).

Riportiamo un caso di DEE in una adulta associata a nuova mutazione SCN8A e buona risposta terapeutica al perampanel, con riduzione della frequenza delle crisi, miglioramento del quadro EEG.

Bibliografia

1. Katrine M Johannesen et al. Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*. 2021 Aug 25; awab321. doi: 10.1093/brain/awab321.
2. Katrine M Johannesen, Elena Gardella et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsies. *Epilepsia*. 2019 May; 60(5): 830-844. doi: 10.1111/epi.14705. Epub 2019 Apr 10.

Microdelezione telomerica 17p13.3: quale ruolo per i geni YWHAE e CRK?

G. Pantalone^{1,§}, T. Biagoni^{1,§}, C. Salluce^{1,§}, E. Bartolini², A.R. Ferrari²

¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

² Department of Developmental Neuroscience, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone, Pisa, Italy

[§] Questi autori hanno contribuito ugualmente a questo lavoro

Espandere il fenotipo clinico, epilettologico e neuroradiologico della sindrome da microdelezione telomerica 17p13.3 coinvolgente i geni YWHAE e CRK, ma non PAFAH1B1. La delezione di geni contigui sul cromosoma 17p13.3 si associa a vari quadri sindromici: delezioni più centromeriche coinvolgenti PAFAH1B1 insieme ad altri geni determinano quadri noti come Sindrome di Miller-Dieker¹, mentre delezioni telomeriche della stessa regione risparmianti PAFAH1B1 configurano quadri sindromici la cui correlazione genotipo-fenotipo non è ancora completamente chiarita².

Analisi di un caso clinico e dei dati presenti in letteratura

Riportiamo un caso clinico di una bambina di 10 anni, portatrice di microdelezione telomerica 17p13.3 (11 geni OMIM, tra i quali YWHAE, CRK), nata a termine con parto cesareo per ritardo di crescita intrauterina e oligoidramnios. A 6 mesi presentava ritardo psicomotorio e spasmi infantili, responsivi a terapia con ACTH e vigabatrin. Dai 4 anni comparsa di assenze atipiche, spasmi asimmetrici e crisi toniche in sonno farmacoresistenti. Si associano disabilità intellettiva, disregolazione emotivo-comportamentale, microcefalia, bassa statura, dismorfismi del volto. Caratteristiche elettrocliniche compatibili con Sindrome di Lennox-Gastaut. Alla Risonanza Magnetica encefalo reperti compatibili con displasia corticale focale tipo II a livello del giro frontale superiore sinistro.

Appare importante la descrizione di ulteriori casi di delezione telomerica 17p13.3 per meglio definire la correlazione genotipo-fenotipo, in particolare relativamente al ruolo dei geni coinvolti nella migrazione neuronale. In tal senso il nostro caso clinico supporta l'ipotesi, emersa da precedenti riscontri nel modello murino³, del possibile ruolo di YWHAE e CRK nel determinare quadri di displasia corticale anche nell'uomo.

Bibliografia

1. Chen CP, Chang TY, Guo WY, Wu PC, Wang LK, Chern SR, Wu PS, Su JW, Chen YT, Chen LF, Wang W. Chromosome 17p13.3 deletion syndrome: aCGH characterization, prenatal findings and diagnosis, and literature review. *Gene*. 2013 Dec 10;532(1):152-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.044. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055730.
2. Barros Fontes MI, Dos Santos AP, Rossi Torres F, Lopes-Cendes I, Cendes F, Appenzeller S, Kawasaki de Araujo T, Lopes Monlleó I, Gil-da-Silva-Lopes VL. 17p13.3 Microdeletion: Insights on Genotype-Phenotype Correlation. *Mol Syndromol*. 2017 Jan;8(1):36-41. doi: 10.1159/000452753. Epub 2016 Nov 25. PMID: 28232781; PMCID: PMC5260540.
3. Liu X, Bennison SA, Robinson L, Toyo-Oka K. Responsible Genes for Neuronal Migration in the Chromosome 17p13.3: Beyond Pafah1b1(Lis1), Crk and Ywhae(14-3-3ε). *Brain Sci*. 2021 Dec 30;12(1):56. doi: 10.3390/brainsci12010056. PMID: 35053800; PMCID: PMC8774252.

Epilessia e delezione 6q16: caratteristiche elettrocliniche di un nuovo caso e revisione della letteratura

R. Bonacchi^{1,2}, G. Cuttillo^{1,2}, G. Fanelli^{1,2}, G. Cecchetti^{1,2,4}, M. Vabanesi^{1,2}, A. Tirelli¹, A. Zambon², M.G. Natali Sora^{1,2}, U. Del Carro¹, F. Minicucci¹, M. Filippi^{1,2,3,4,5}

¹U.O. Neurofisiologia, Ospedale San Raffaele, Milano

²U.O. Neurologia, Ospedale San Raffaele, Milano

³U.O. Neuroriabilitazione, Ospedale San Raffaele, Milano

⁴Centro Analisi Biosegnali, Ospedale San Raffaele, Milano

⁵Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Le microdelezioni cromosomiche interstiziali 6q (incluso 6q16) sono associate ad epilessia, con caratteristiche elettrocliniche non completamente chiarite.¹ Il nostro scopo è di presentare un nuovo caso e di revisionare la letteratura pertinente.

Per la revisione sistematica abbiamo consultato diverse repository online, selezionando i lavori attinenti alle microdelezioni interstiziali del cromosoma 6q e, considerata l'analogia con la sindrome di Prader-Willi (PWS), anche a forme fenotipicamente simili. Descriviamo un nuovo caso, evidenziandone le caratteristiche elettrocliniche.

I pazienti con delezioni interstiziali 6q presentano una forte eterogeneità clinica, con dismorfismi, ritardo psicomotorio, ipotonia, malfomazioni degli arti superiori e cardiache. Possono presentare caratteristiche fenotipiche PWS-simili, probabilmente causate dall'aploinsufficienza del gene SIM1.^{1,2,3} L'epilessia è presente nel 50% circa dei pazienti, più frequente nelle delezioni della regione 6q22. Le crisi descritte sono polimorfiche (spasmi, convulsioni febbrili, mioclonie e crisi focali).^{1,2,3} Segnaliamo il caso di una ragazza di 11 anni con profonda disabilità intellettiva e fenotipo PWS-simile, che presenta due crisi generalizzate toniche a distanza di circa 6 mesi. I tracciati video-EEG evidenziano un'alterazione dell'organizzazione generale, anomalie epilettiformi diffuse, talora con correlato clinico di arresto motorio, e crisi generalizzate indotte dallo stimolo acustico e dalla stimolazione luminosa intermittente, con correlato EEG di onda lenta diffusa seguita da attività rapida di piccola ampiezza. Sono stati eseguiti tentativi farmacologici con levetiracetam, valproato ed etosuccimide.

Le caratteristiche elettrocliniche dei pazienti con delezione interstiziale 6q rimangono eterogenee. La paziente da noi descritta presenta crisi generalizzate indotte dagli stimoli acustico e luminoso, di cui abbiamo registrato il tracciato video-EEG con poligrafia. Descriviamo inoltre la risposta farmacologica.

Bibliografia

1. Vignoli A, Scornavacca GF, Peron A, Briola FL, Canevini MP. 2013. Interstitial 6q microdeletion syndrome and epilepsy: A new patient and review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 161A:2009–2015.
2. El Khattabi L, Guimiot F, Pipiras E, Andrieux J, Baumann C, Bouquillon S, Delezoide AL, Delobel B, Demurger F, Dessuant H, Drunat S, Dubourg C, Dupont C, Faivre L, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Journel H, Lyonnet S, Malan V, Masurel A, Marle N, Missirian C, Moerman A, Moncla A, Odent S, Palumbo O, Palumbo P, Ravel A, Romana S, Tabet AC, Valduga M, Vermelle M, Carella M, Dupont JM, Verloes A, Benzacken B, Delahaye A. Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including SIM1. *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8):1010-8. doi: 10.1038/ejhg.2014.230.
3. Rosenfeld JA, Amrom D, Andermann E, Andermann F, Veilleux M, Curry C, Fisher J, Deputy S, Aylsworth AS, Powell CM, Manickam K, Heese B, Maisenbacher M, Stevens C, Ellison JW, Upton S, Moeschler J, Torres-Martinez W, Stevens A, Marion R, Pereira EM, Babcock M, Morrow B, Sahoo T, Lamb AN, Ballif BC, Paciorkowski AR, Shaffer LG. Genotype-phenotype correlation in interstitial 6q deletions: a report of 12 new cases. *Neurogenetics*. 2012 Feb;13(1):31-47. doi: 10.1007/s10048-011-0306-5.

Encefalopatie epilettiche e dello sviluppo correlate a KCNT2

M.C. Cioclu^{1,2}, I. Mosca³, P. Ambrosino⁴, I. Servetini⁴, D. Puzo³, A. Bayat^{1,5}, S. Wortmann^{6,7}, J. Koch⁶,
E.J. Kamsteeg⁸, V. Strehlow⁹, K. Shirai¹⁰, K. Takahashi¹⁰, S. Mitsuhashi^{11,12}, N. Matsumoto¹¹, S.
Sanders^{13,14,15}, V. Michaud^{16,17}, M. Legendre¹⁶, P. Striano^{18,19}, A. Riva^{18,19}, H. Muhle²⁰, S. Meletti^{2,21}, J.
Lemke^{9,22}, R.S. Møller^{1,5}, M.V. Soldovieri³, G. Rubboli^{1,23}, M. Tagliatela²⁴

¹Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Danish Epilepsy Centre, Filadelfia, Dianalund, Denmark

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

³Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università del Molise, Campobasso, Italia

⁴Dipartimento di Scienze e Tecnologie, Università del Sannio, Benevento, Italia

⁵Institute for Regional Health Services, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁶University Children's Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg Austria

⁷Amalia Children's Hospital, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

⁸Department of Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

⁹Institute of Human Genetics, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany

¹⁰Department of Pediatrics, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Tsuchiura, Ibaraki 300-0028, Japan.

¹¹Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan

¹²Department of Genomic Function and Diversity, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8510, Japan

¹³Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, 94158, USA

¹⁴Institute for Human Genetics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, 94158, USA.

¹⁵Bakar Computational Health Sciences Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, 94158, USA

¹⁶Service de Génétique Médicale, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndrome Malformatifs, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, Nouvelle-Aquitaine, France

¹⁷Maladies rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), INSERM U1211, Université de Bordeaux Centre de Génomique Fonctionnelle de Bordeaux, Bordeaux, Nouvelle-Aquitaine, France

¹⁸Unità di Neurologia pediatrica e Malattie muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia.

¹⁹Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e scienze materno-infantili, Università di Genova, Genova, Italia

²⁰Department of Neuropediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

²¹U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, OCB, Modena

²²Center for Rare Diseases, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany

²³University of Copenhagen, 2200 Copenhagen, Denmark

²⁴Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

Mutazioni del gene KCNT2 sono state recentemente associate ad encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE). Descriviamo il genotipo ed il fenotipo di una nuova coorte di pazienti e dei casi in letteratura, nonché le proprietà funzionali delle varianti e test farmacologici in vitro.

I pazienti della nuova coorte sono stati individuati attraverso una rete internazionale di centri di genetica e di epilessia; è stata effettuata una revisione della letteratura. Abbiamo condotto studi funzionali per tutte le varianti descritte.

Presentiamo nove nuovi pazienti (range di età 1-40 anni) e 13 casi già pubblicati. Tredici pazienti sono portatori di varianti con guadagno di funzione (GOF), otto di varianti con perdita di funzione (LOF) e uno di una variante con "cambio di funzione".

Quattordici pazienti presentano epilessia (Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti – EIMFS - in 4 casi, sindrome di West in 4, DEE in 3, epilessia focale in 2 e Crisi Febrili Plus in uno). I rimanenti pazienti sono stati diagnosticati con ritardo dello sviluppo, disabilità intellettiva e/o disturbi dello spettro autistico; una paziente ha presentato una distonia parossistica. La chinidina ha dimostrato la capacità di correggere gli effetti delle varianti GOF in vitro ed è stata efficace nel trattamento delle crisi di una paziente.

I nostri dati espandono lo spettro fenotipico e genotipico associato a KCNT2. Riportiamo inoltre le proprietà funzionali di tutte le varianti, sia della nuova coorte sia di quelle non testate in letteratura e nuove prospettive per terapie mirate.

Bibliografia

1. Ambrosino, P., Soldovieri, M. V., Bast T. et al. *De novo gain-of-function variants in KCNT2 as a novel cause of developmental and epileptic encephalopathy. Annals of Neurology, 2018; 83(6), 1198–1204.*
2. Gururaj, S., Palmer, E. E., Sheehan, G. D., et al. *A De Novo Mutation in the Sodium-Activated Potassium Channel KCNT2 Alters Ion Selectivity and Causes Epileptic Encephalopathy. Cell Reports, 2017;21(4), 926–933.*
3. Mao, X., Bruneau, N., Gao, Q. et al. *The Epilepsy of Infancy With Migrating Focal Seizures: Identification of de novo Mutations of the KCNT2 Gene That Exert Inhibitory Effects on the Corresponding Heteromeric KNa1.1/KNa1.2 Potassium Channel. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2020; 14(January), 1–12.*

Due casi di Sindrome di Rett atipica con varianti de novo in KLHL20 e MEF2C: descrizione dell'epilessia ed ampliamento dello spettro genotipico

C. Cuccurullo¹, L. Baratto¹, M. Rubino¹, P. Ruosi¹, V. Salpietro^{2,3}, A. Accogli⁴, P. Striano^{2,3}, L. Bilo¹, A. Coppola¹

¹UOC Neurologia e Centro dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze riproduttive ed odontostomatologiche, AOU Federico II, Napoli

²UOC Neurologia Pediatrica e Malattie neuromuscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, AOU Federico II, Napoli

⁴Divisione di Genetica Medica, Dipartimento di medicina, McGill University Health Centre, Montreal, Canada

La Sindrome di Rett è una malattia del neurosviluppo, la cui diagnosi si basa sui criteri di Neul¹. MECP2 causa il 95% dei casi¹, CDKL5 e FOXP1 sono associati a forme atipiche¹, caratterizzate da esordio più precoce dell'epilessia². Descriviamo due casi di Rett-atipica associata a mutazioni in KLHL20 e MEF2C, non precedentemente riportate.

Quattro pazienti Rett-atipici, negativi per MECP2, CDKL5 e FOXP1, hanno effettuato il sequenziamento dell'esoma(ES) del trio. L'ES ha rivelato mutazioni de novo in KLHL20(c.1777G>T,Pt1) e MEF2C(c.58A>C,Pt2), è in corso nelle altre due pazienti.

Entrambe presentavano peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita tra 25-75°ct, a 6 mesi ritardo dello sviluppo psico-motorio e microcefalia nella Pt1(CC40cm,<5°ct). Linguaggio mai acquisito; deambulazione autonoma a 7 anni e regressione a 12(Pt1), mai deambulato(Pt2); spettro autistico, stereotipie.

Nella Pt1, esordio crisi a 15 giorni, toniche, morfeiche. Successivamente, crisi toniche con mioclonie o tonico-cloniche, plurisettimanali, in grappoli, esacerbate da sonno, periodo perimenzstruale, febbre, con episodi di stato epilettico convulsivo.

Nella Pt2 pseudoassenze dai 10 mesi, inizialmente febbrili. Al menarca comparivano crisi mioclono-atoniche, in sonno o al risveglio, tuttora plurisettimanali, con parziale risposta al cannabidiolo.

Gli EEG mostrano anomalie epilettiformi plurifocali attivate dal sonno(Pt1), scariche diffuse di polipunte in sonno e anomalie focali temporali(Pt2).

La RMNencefalo evidenzia inserzione bassa del tentorio(Pt1), asimmetria dei ventricoli laterali e ipoplasia del corpo calloso(Pt2).

Mentre l'associazione di Rett-atipica e MEF2C è già riportata in letteratura³, mutazioni in KLHL20 non sono mai state descritte, rappresentando un nuovo gene da considerare in questi pazienti.

Bibliografia

1. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. Neul JL et al. *Ann Neurol*. 68(6): 944-950. 2010.
2. Epilepsy in Rett syndrome. Lessons from the Rett networked database. Nissenkorn A et al. *Epilepsia*. 56(4): 569-576. 2015
3. Electroclinical features of MEF2C haploinsufficiency-related epilepsy: a multicenter European study. Raviglione F et al. *Seizure*. 88: 60-72. 2021.

Un caso di epilessia focale a esordio adulto riconducibile a sindrome NEDVIBA (neurodevelopmental disorder with visual defect and brain anomalies)

M. Di Cesare¹, E. Spinelli², G. De Maria³, S. Gazzina³

¹*Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, U.O. Neurologia 2, ASST Spedali Civili, Brescia*

²*U.O. Oncologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia*

³*Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, U.O. Neurologia-Neurofisiopatologia, ASST Spedali Civili, Brescia*

Un uomo di 25 anni venne ricoverato a seguito di prima crisi tonico-clonica morfeica. La raccolta anamnestica esclude pregressi episodi, crisi febbrili o familiarità. In età adolescenziale necessità di sostegno per le materie scientifiche, ma raggiunge in autonomia la laurea in scienze politiche. L'obiettività risultò nei limiti di norma eccetto che per segni piramidali (iper-reflessia diffusa con Hoffmann bilaterale).

In considerazione della presenza di anomalie irritative temporo-occipitali sinistre e del riscontro alla risonanza magnetica dell'encefalo di numerosi aspetti malformativi (ipoplasia del verme cerebellare, dismorfismo del corpo calloso, aplasia del bulbo olfattorio sinistro, ipoplasia del tentorio, megacisterna magna) si decise di iniziare terapia anticomiziale con lacosamide, con attuale assenza di nuovi episodi e riduzione delle anomalie elettriche.

Alla luce dei reperti, il paziente ed i familiari sono stati sottoposti a sequenziamento dell'esoma (pannello epilessia e malformazioni cerebrali) da cui emerse la presenza della sostituzione de novo c.1550G>C nell'esone 10 del gene HK1 [NM_000188.3], in mosaico al 40%, a significato patogenetico.

Il gene HK1 codifica per un'isoforma dell'esochinasi a prevalente espressione cerebrale, coinvolta nei primi steps della glicolisi. Mutazioni di questo gene sono state recentemente associate a NEDVIBA, una variegata sindrome a esordio infantile caratterizzata da malformazioni cerebrali, ritardo psicomotorio e disturbi visivi.

A nostra conoscenza questo paziente rappresenta il primo caso di NEDVIBA a esordio adulto e suggerisce di considerare l'ipotesi di un coinvolgimento della via glicolitica in pazienti adulti con epilessia focale e reperti malformativi all'imaging.

Bibliografia

- 1. De novo variants in HK1 associated with neurodevelopmental abnormalities and visual impairment, Eur. J. Hum. Genet.; Viktor Okur et al, 2019*

Frequenza della mutazione di SCN2A presso C.R.E. di Brescia rispetto ai nati vivi di Brescia e provincia dal 2002 al 2021

C. Filippi¹, P. Accorsi², E.M. Fazzi², P. Martelli², L. Giordano², G. Milito²

¹Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia

²Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – ASST Spedali Civili di Brescia

La mutazione del gene SCN2A determina un quadro clinico variabile caratterizzato da epilessia, ritardo dello sviluppo psicomotorio e/o disturbo dello spettro autistico¹. Secondo la letteratura la frequenza di tale mutazione rispetto ai nati vivi è di 1/786082 (0,0012%). Nostro obiettivo è valutare la frequenza di SCN2A rispetto ai nati vivi di Brescia e Provincia dal 2002 al 2021.

È stato calcolato il rapporto tra i pazienti con SCN2A nati tra il 2002 ed il 2021 afferiti presso il nostro servizio (11 pazienti; 5 femmine e 6 maschi) ed il numero di nati vivi nella provincia di Brescia secondo i dati ISTAT nello stesso periodo; tale risultato è stato poi confrontato con i dati di letteratura.

Dall'analisi è emerso che nel ventennio considerato la mutazione SCN2A si riscontra nello 0,0047% dei nati vivi (1 su 232678). Analizzando la frequenza quinquennale di SCN2A nel nostro campione, si osserva una maggior presenza di tale mutazione tra i nati tra il 2002 ed il 2006.

Confrontando tali dati con quelli della popolazione danese nata dal 2006 al 2014, emerge una maggior frequenza della mutazione all'interno del campione analizzato, avendo considerato lo stesso periodo (0,0035% tra il 2006 e il 2014). In conclusione, dal 2006 al 2014 la frequenza di SCN2A sui nati vivi di Brescia e provincia è circa 3 volte quella della popolazione danese, differenza che aumenta a 4 volte se si considera il periodo dal 2002 al 2021. Non sono state riscontrate differenze significative di frequenza di mutazione tra i due sessi.

Bibliografia

1. R. Epifanio, R. Giorda, M.C. Merlano, N. Zanotta, R. Romaniello, S. Marelli, et al., "SCN2A pathogenic variants and epilepsy: heterogeneous clinical, genetic and diagnostic features", *Brain Sci.* 2021 Dec 24;12(1):18. doi: 10.3390/brainsci12010018 PMID: 35053762
2. M. Wolff, K.M. Johannesen, U.B.S. Hedrich, S. Masnada, G. Rubboli, E. Gardella, et al., "Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders", *Brain* 2017 May 1;140(5):1316-1336. doi: 10.1093/brain/awx054. PMID: 28379373

Epilessia bitemporale farmacoresistente ad esordio precoce in paziente con mutazioni KCNH5: nuova “developmental and epileptic encephalopathy”?

E. Fortunato¹, J. Favaro¹, M. Nosadini¹, M. Conti², C. Piccolo³, D. Zuccarello³, P. Bonanni⁴, C. Boniver⁵

¹Unità di Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

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

³UOC di Genetica Clinica ed Epidemiologica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

⁴Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano

⁵Clinica Pediatrica – Dipartimento Area Medica- Università Udine

Il gene KCNH5 codifica per il canale del potassio voltaggio-dipendente Kv 10.2, particolarmente espresso a livello dei neuroni piramidali, con probabile ruolo nella regolazione dell'eccitabilità neuronale. In letteratura è descritta una sola variante, gain of function, correlata allo sviluppo di encefalopatia epilettica e tratti autistici.

Bambina di 2 anni con Sindrome di Turner e ritardo di sviluppo motorio e di linguaggio. Comparsa di epilessia bitemporale farmacoresistente a 5 mesi con crisi in cluster caratterizzate da arresto comportamentale e secondaria fase motoria con lato variabile. Eseguiti valutazione neuropsicologica, accertamenti neurofisiologici, neuroradiologici e pannello NGS. Risultati Scala Griffiths III: età equivalente 18 mesi. EEG intercritico: anomalie lente multifocali, prevalenti sulle regioni temporali; anomalie epilettiformi multifocali; EEG critico: crisi bitemporali, indipendenti, con pattern elettro-clinico peculiare caratterizzato da iniziale attività lenta prolungata con associato arresto comportamentale. RM cerebrale: nella norma; PET-RM: sfumato ipometabolismo corticale precentrale mesiale destro, parietale posteriore destro e della testa del nucleo caudato destro. Cariotipo 46 XX. CGHarray: ampia delezione del braccio lungo di un cromosoma X, che ne comporta l'inattivazione totale. Pannello NGS: due varianti de novo nel gene KCNH5, entrambe a livello del cyclic nucleotide-binding domain della proteina.

Mutazioni che coinvolgono canali del potassio (in particolare KCNA2, KCNB1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1) sono responsabili di encefalopatie epilettiche e di sviluppo. La nostra paziente, con due varianti del gene KCNH5 ed epilessia bitemporale farmacoresistente, potrebbe rappresentare il secondo caso descritto di Encefalopatia KCNH5. Utile lo studio funzionale per conferma diagnostica, future scelte terapeutiche e giudizio prognostico.

Bibliografia

1. Veeramah K.R., Johnstone L., Karafet T.M., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Marion A., Greenberg M.E., Stuhlmann T., Weinert S., Jentsch T., Pazzi M., Restifo L.L., Talwar D., Erickson R.P. and Hammer M.F. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013, July; 54 (7):1270-1281.
2. Yang Y., Vasylyev D.V., Dib-Hajj F., Veeramah K.R., Hammer M.F., Dib-Hajj S-D. and Waxman S.G. Multistate Structural Modeling and Voltage-Clamp Analysis of Epilepsy/Autism Mutation Kv10.2-R327H Demonstrate the Role of This Residue in Stabilizing the Channel Closed State. *The Journal of Neuroscience*, 2013 Oct 16; 33(42): 16586-93.

Mutazione di PRRT2 ad evoluzione atipica: due pazienti con mutazione patogenetica di PRRT2 ed Encefalopatia da Stato di Male Epilettico in Sonno (ESES)

G. Galati¹, A. Cossu¹, T. Lo Barco¹, P. Costa², J. L. Santos³, M. Nikanorova^{4,5}, N. Tommerup³, R. S. Møller^{4,5}, E. Gardella^{4,5}, G. Cantalupo¹

¹Università degli Studi di Verona, Via S. Francesco, 22, 37129 Verona VR, Italia

²IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo, Via dell'Istria, 65, 34137 Trieste TS, Italia

³University of Copenhagen, Wilhelm Johannsen Centre for Functional Genome Research, Building 24.4, Blegdamsvej 3, 2200 Copenhagen N, Denmark

⁴Danish Epilepsy Centre, Filadelfia, Kolonivej 1, 4293 Dianalund, Denmark

⁵University of Southern Denmark, Institute for Regional Health Research, Campusvej 55, 5230 Odense M, Denmark

L'Encefalopatia da Stato di Male Epilettico in Sonno (ESES) è un'entità nosologica correlata a diverse eziologie; le eziologie geneticamente determinate sono più frequentemente collegate a mutazioni di GRIN2A e CNKSR2. Varianti di PRRT2 sono state correlate a Crisi Infantili Familiari Benigne (CIFB), discinesia parossistica chinesigenica ed emicrania emiplegica.

Descriviamo due pazienti (maschio 9 anni – paz1, femmina 11 anni – paz2) con familiarità per CIFB in linea materna, esordio di crisi a semeiologia focale a 3 e 4 mesi rispettivamente, in un caso trattate con carbamazepina e in un caso non trattate. Paz.1 ha presentato dai 3 anni di età un disturbo dello sviluppo del linguaggio, prassico ed attentivo. Gli EEG di entrambi, a 30 e 22 mesi rispettivamente, mostravano anomalie epilettiformi (AE) nelle regioni occipitali (paz1) e temporali (paz2) bilaterali asincrone.

Entrambi hanno presentato marcata attivazione delle AE in corso di sonno NREM (SWI: 80-96%) associata a rallentamento o deflessione della curva di sviluppo all'età di 3 anni e 4 mesi e 4 anni e 10 mesi. Nessuno dei due pazienti mostrava deficit neurologici o anomalie neuroradiologiche. Entrambi sono stati trattati con cicli di terapia cortisonica (desametasone, prednisolone) e sultiame, con parziale beneficio elettroclinico.

Gli studi genetici hanno mostrato la presenza di variante c649dupC nel gene PRRT2 ereditata dalla madre in entrambi i pazienti. Paz1 era anche portatore di una delezione 18p (18p11.32p11.21).

In conclusione, riportiamo l'evoluzione atipica in ESES di due pazienti con storia di CIFB determinata da mutazione c649dupC di origine materna.

Sindrome della “doppia corteccia” da mutazione del gene DCX: una causa rara di distonia critica

A. Giordano, F. Scotto Di Clemente, R. De Micco, G. Tedeschi, A. Tessitore

*I Clinica Neurologica, Dipartimento Assistenziale di Medicina Interna e Specialistica,
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

Crisi epilettiche a prevalente fenomenologia distonica possono essere etiologicamente correlate a patologie autoimmuni (1) o riconoscere una causa genetica (2).

Una ragazza diciottenne affetta da ritardo mentale moderato ed epilessia farmaco-resistente dall'età di 5 anni giunge alla NO per un recente peggioramento quali-quantitativo degli episodi critici. Storia familiare non contributiva. In corso di video-EEG durante l'iperpnea si registra un episodio elettro-clinico caratterizzato da "riduzione focale del voltaggio in sede fronto-temporale sinistra cui segue un'attività parossistica ritmica e reclutante che tende progressivamente a ridursi in frequenza e ad aumentare in ampiezza strutturandosi in un'attività lenta delta frammentata ad anomalie specifiche che si propagano interessando le regioni parieto-occipitali omolaterali e le regioni omologhe controlaterali. Tale attività termina dopo circa 40 sec".

Clinicamente "improvvisa apertura degli occhi con deviazione dello sguardo verso sinistra cui si associa modifica posturale a carico dell'arto superiore destro che assume atteggiamento distonico, irrigidimento dell'arto superiore controlaterale; contestualmente si apprezzano automatismi gestuali con la mano destra (si tocca ripetutamente il naso e presenta movimenti ripetitivi ampi a carico dell'arto superiore destro a tipo percussione)". La risonanza magnetica evidenziava la presenza di una sottile banda di sostanza bianca che separa la corteccia da una banda di sostanza grigia eteropica di spessore variabile appena al disotto del mantello corticale. Il test genetico ha mostrato una mutazione del gene X-linked DCX.

La ricerca di tale mutazione dovrebbe essere sempre effettuata in presenza di una epilessia con crisi distoniche farmaco-resistente associata al rilievo di una doppia corteccia alla risonanza magnetica cerebrale (3).

Bibliografia

1. *Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. Curr Opin Neurol. 2017.*
2. *Parrini E, Conti V, Dobyns WB, Guerrini R. Genetic Basis of Brain Malformations. Mol Syndromol. 2016.*
3. *Gonzalez-Alegre P. The inherited dystonias. Semin Neurol. 2007.*

L'epilessia contribuisce al fenotipo clinico della mutazione C9orf72 nella demenza fronto-temporale?

A. Muronì¹, G. Floris¹, L. Polizzi¹, L. Fadda¹, G. Piga², G. Primicerio², L. Rocchi^{1,2}, G. Defazio^{1,2}

¹Struttura Complessa di Neurologia Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

²Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari

La mutazione C9orf72 è la causa genetica più comune di demenza frontotemporale (FTD) e di sclerosi laterale amiotrofica (SLA); il suo fenotipo clinico è variegato, includendo epilessia. Poiché le crisi epilettiche si verificano nella FTD in percentuali più elevate rispetto alla popolazione generale, la possibile associazione tra epilessia e mutazione C9orf72 resta da chiarire. Nel tentativo di capire se l'epilessia contribuisca al fenotipo della mutazione C9orf72, abbiamo voluto valutarne la prevalenza nei pazienti con FTD con o senza mutazione.

La FTD è stata diagnosticata secondo i criteri Rascovsky per la variante comportamentale FTD (bvFTD) e i criteri Gorno-Tempini per le varianti FTD dell'afasia progressiva primaria (PPA).

Sono stati diagnosticati 84 pazienti con FTD e sottoposti a screening per la mutazione C9orf72 (23 Paz PPA, 61 paz bvFTD). La mutazione C9orf72 è stata rilevata nel 23% (20/61 pazienti con bvFTD e 0/23 pazienti con PPA ($p = 0,001$)). Il tasso di prevalenza di epilessia in tutti i pazienti con FTD era del 7,1% (6/84). Manifestazioni epilettiche erano presenti in 2/20 (10%) dei pazienti portatori della mutazione C9orf72 e in 4/65 pazienti (6,2%) negativi per la stessa ($p = 0,6$).

I nostri risultati hanno quindi confermato che l'epilessia fa parte dello spettro clinico della FTD. La mancanza di differenze nella distribuzione della frequenza tra sottocampioni di pazienti con FTD stratificati in base alla presenza della mutazione C9orf72, tuttavia, non ha supportato la possibilità che l'epilessia rappresenti una caratteristica caratteristica della mutazione stessa.

Bibliografia

1. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nat Rev Neurol*. 2018 Sep;14(9):544-558.
2. Xu X, Su Y, Zou Z, Zhou Y, Yan J. Correlation between C9ORF72 mutation and neurodegenerative diseases: A comprehensive review of the literature. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1;18(2):378-386.
3. Capasso M, Anzellotti F, Di Giacomo R, Onofrij M. Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in C9orf72 repeat expansion. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 Feb;18(1-2):140-141.

Encefalopatia NEXMIF: correlazione fenotipo-genotipo in un caso clinico

L. Paciolla¹, G. Strigaro¹, E. Pronello¹, S. Mellone², C. Varrasi¹, F. Prodam³, M. Giordano², R. Cantello¹

¹Clinica Neurologica, Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara

²Laboratorio di Genetica Umana, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

³Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Il gene NEXMIF sul cromosoma X (Neurite EXtension and MIgration Factor) è cruciale per lo sviluppo del SNC. Un recente studio multicentrico ha posto in relazione alcune varianti patogene con lo sviluppo di un'encefalopatia epilettica e di sviluppo nelle femmine affette caratterizzata da epilessia con crisi mioclonotoniche/epilessia con mioclonie palpebrali e assenze (EMA) (1,2).

Riportiamo il caso di una donna di 36 anni che presenta dall'età di 5 anni mioclonie palpebrali innescate dalla chiusura occhi e fugaci episodi di perdita del contatto. A 6 anni prima crisi tonico-clonica e diagnosi di "epilessia generalizzata" con stato epilettico alla chiusura occhi. RM encefalo normale. Un video-EEG a 22 anni dimostrava la comparsa di anomalie epilettiformi generalizzate alla chiusura occhi, che si interrompevano improvvisamente con l'apertura, associate a mioclonie palpebrali e perdita di contatto. Questo fenomeno si riproduceva impedendo la fissazione mediante occhiali ricoperti di nastro semitrasparente. Si poneva quindi diagnosi di EMA con fixation-off sensitivity (FOS) (3). In terapia con felbamato, acido valproico e levetiracetam, con discreto controllo. Si associava disabilità intellettiva moderata e sindrome adrenogenitale. Negli ultimi 2 anni progressiva difficoltà nella deambulazione per sindrome osteo-articolare dolorosa e displasia epifisaria multipla.

L'analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS) ha rivelato la presenza di una variante patogena nell'esone 3 del gene NEXMIF.

La paziente presenta un'encefalopatia NEXMIF con fenotipo elettro-clinico specifico caratterizzato da EMA, FOS e disabilità intellettiva moderata. La coesistenza della sindrome adrenogenitale e osteoarticolare, suggerirebbe un ruolo di NEXMIF nello sviluppo di questi sistemi.

Bibliografia

1. Stamberger et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns. *Genet Med.* 2021 Feb;23:363-373.
2. Cioclu et al. Cortical and Subcortical Network Dysfunction in a Female Patient With NEXMIF Encephalopathy. *Front Neurol.* 2021;12:722664.
3. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Cortical excitability changes associated with fixation-off sensitivity: a case report. *Epilepsia.* 2011 Aug;52:e89-92.

Spettro fenomenologico della sindrome da mutazione del gene *IRF2BPL*

S. Pisano¹, M. Melis², M. Figorilli², L. Polizzi², L. Rocchi^{1,2}, S. Giglio³, G. Defazio^{1,2}, A. Muroi²

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari

²SC Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari, Cagliari

³SC Genetica medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari

IRF2BPL (14q24.3) codifica per un fattore di regolazione espresso in vari tessuti, di cui è riconosciuto un ruolo in molteplici meccanismi biologici. Questo lavoro analizza le caratteristiche cliniche dei 27 pazienti riportati in letteratura e di un ulteriore paziente da noi osservato al fine di delineare meglio lo spettro fenomenologico della malattia.

Il campione comprende 14 uomini e 14 donne di età compresa tra $21,1 \pm 17,1$ anni (range, 2 – 50).

Poiché le informazioni disponibili non consentivano la valutazione della gravità dei sintomi neurologici, abbiamo fatto riferimento al numero di domini neurologici (epilessia, distonia, atassia, spasticità e disturbi oculari) associati a ritardo/regressione dello sviluppo come surrogato della gravità clinica di disturbi correlati a *IRF2BPL*. L'analisi di correlazione di Spearman ha suggerito una correlazione positiva significativa tra il numero di domini neurologici interessati e la presenza di anomalie della risonanza magnetica ($\rho = 0,45$, $p = 0,02$), mentre non è emersa alcuna correlazione significativa tra il numero di domini clinici interessati e l'età di insorgenza della malattia ($\rho = 0,18$, $p = 0,35$).

L'analisi evidenzia la variabilità fenotipica delle varianti *IRF2BPL*. La diagnosi genetica è importante sia nell'infanzia che nell'età adulta poiché può fornire una prognosi più accurata e guidare il monitoraggio e la gestione dei sintomi neurologici e delle comorbidità. La procedura diagnostica nei pazienti adulti deve considerare che è probabile che la fenomenologia clinica nelle sindromi infantili/ad esordio giovanile sia definita e completata in età adulta.

Bibliografia

1. Rampazzo A, Pivotto F, Occhi G, Tiso N, Bortoluzzi S, Rowen L, Hood L, Nava A, Danieli GA. Characterization of *C14orf4*, a novel intronless human gene containing a polyglutamine repeat, mapped to the *ARVD1* critical region. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Nov 30;278(3):766-74. doi: 10.1006/bbrc.2000.3883.
2. Marcogliese PC, Shashi V, Spillmann RC, et al. *IRF2BPL* Is Associated with Neurological Phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2018 Aug 2; 103(2): 245–260. Published online 2018 Jul 26. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.07.006.

Mutazione CLCN4 de novo in paziente con disturbo dello sviluppo ed anomalie elettroencefalografiche: un case report

E. Roller, M.L. Gambardella, M. Villa, E. Macchione, G. Marsella, R. Venditti, I. Scalabrini, A. Capasso, M. Perulli, M. Quintiliani, C. Veredice, I. Contaldo, D.I. Battaglia

Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Area Salute del Bambino, UOS Diagnosi e Cura delle Epilessie Farmacoresistenti, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Il disturbo del neurosviluppo CLCN4-correlato è una rara condizione X-linked, con prevalenza nel sesso maschile, caratterizzata da disabilità intellettiva e tratti autistici, epilessia, microcefalia, alterazioni neuroradiologiche, scoliosi e disturbi intestinali. Il gene coinvolto codifica lo scambiatore Clc4 2Cl⁻/H⁺ espresso prevalentemente nel sistema nervoso centrale, soprattutto in ippocampo e cervelletto. Il ruolo di questi canali non è stato ancora completamente chiarito, si sospetta un loro coinvolgimento nella maturazione neuronale.

Descrizione del fenotipo clinico-comportamentale, elettroencefalografico, neuroradiologico in una paziente di 11 anni, portatrice di mutazione de novo di CLCN4.

Riscontro prenatale di microcefalia. A 6 mesi regressione dello sviluppo. Acquisita deambulazione autonoma a 4 anni. A 6 anni diagnosi di Rettocolite Ulcerosa. A 7 anni diagnosi di pubertà precoce. Scoliosi ingravescente dai 7 anni. In atto produce poche parole, presenta comportamenti ascrivibili a disordine dello spettro autistico. Screening genetico: CGH array, analisi dei telomeri, pannello per sindrome di Rett negativi. Al mendelioma mutazione de novo del gene CLCN4. La RM encefalo ha escluso malformazioni cerebrali. Non valutabile il grado di disabilità per impossibilità di sostenere un test strutturato. Mai segnalate crisi epilettiche. In follow-up EEG grafico dai 13 mesi, sono sempre state documentate attività rapide inabituali e rare anomalie parossistiche focali.

Aggiungiamo un nuovo caso alla esigua casistica di pazienti di sesso femminile con mutazione de novo riportati in letteratura, che contribuisce alla correlazione genotipo/fenotipo; di particolare interesse sembra la compatibilità del fenotipo con le sindromi Rett-like.

Bibliografia

1. Palmer, Elizabeth Emma, et al. "CLCN4-Related Neurodevelopmental Disorder." *GeneReviews®*, edited by Margaret P Adam et al., University of Washington, Seattle, 16 December 2021.
2. Hailan He, Raul E. Guzman, Dezhi Cao et al. The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy. *Epilepsia* 62, (2021) <https://doi.org/10.1111/epi.16906>
3. Palmer, E., Stuhlmann, T., Weinert, S. et al. De novo and inherited mutations in the X-linked gene CLCN4 are associated with syndromic intellectual disability and behavior and seizure disorders in males and females. *Mol Psychiatry* 23, 222–230 (2018). <https://doi.org/10.1038/mp.2016.135>

Stato di Male Elettrico in sonno e disturbo dello spettro autistico in paziente con nuova mutazione in ZBTB7A de novo

M. Rubino¹, C. Cuccurullo¹, L. Baratto¹, S. Braca¹, A. Torella², V. Nigro², TUDP³, L. Bilo¹, A. Coppola¹

¹UOC Neurologia e centro per l'Epilessia. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

²Istituto Telethon di Genetica e Medicina di Pozzuoli, Pozzuoli, Napoli. Dipartimento di medicina di prevenzione, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

³Telethon undiagnosed disease program

Il gene ZBTB7A(19p13.3) codifica per una proteina con un ruolo chiave nel neurosviluppo e nella linfematoipoiesi. I pazienti con mutazione de novo di ZBTB7A in condizioni di eterozigosi, presentano prevalentemente macrocefalia, disabilità intellettiva, ipertrofia del tessuto linfoide faringeo, spettro autistico. Presentiamo un paziente con mutazione de novo in ZBTB7A ed epilessia con stato di male elettrico in sonno (ESES).

V-EEG, Genetica: array-CGH, pannello NGS per Encefalopatie Epiletiche e dello Sviluppo(DEE), WES (Whole exome sequencing) nel programma TUDP.

M., 16 anni, familiarità per ritardo psico-motorio (due sorelle gemelle). Disturbo dello spettro autistico diagnosticato all'età di due anni. Esordio delle crisi ad otto anni con CTCG in sonno. V-EEG caratterizzato da ESES e Delta Brushes occipitali. Controllo delle sole crisi mediante terapia con Valproato e Levetiracetam; scomparsa delle anomalie epilettiformi (ESES) con l'aggiunta di Etosuccimide all'età di dieci anni. RM encefalo negativa. Concomitano apnee notturne, disabilità intellettiva, iperplasia tonsillare. Peso ed altezza <5° percentile, BMI=18, circonferenza cranica 55cm, ritardo della crescita ossea e puberale. Al WES mutazione de novo nel gene ZBTB7A c.332C>T;p.(Ala111Val), mai riportata.

Il fenotipo clinico del nostro paziente è per la maggior sovrapponibile con quanto descritto in letteratura. Non presenta obesità e macrocefalia riportata nella maggior parte dei casi. L'epilessia è riportata solo in due pazienti ma non dettagliatamente descritta. Il nostro paziente ha presentato un ESES farmaco-resistente, responsivo a ETS. La descrizione di altri casi di epilessia associato a mutazione di ZBTB7A può aiutare a delineare lo spettro fenotipico di questa condizione.

Bibliografia

1. von der Lippe C., Tveten K., Prescott T.E., et al (2021) Heterozygous variants in ZBTB7A cause a neurodevelopmental disorder associated with symptomatic overgrowth of pharyngeal lymphoid tissue, macrocephaly, and elevated fetal hemoglobin. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188A:272-282
2. Ohishi A., Musunaga Y., Iijima S., et al (2020). De novo ZBTB7A variant in a patient with macrocephaly, ID, and sleep apnea: Implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *Journal of Human Genetics*, 65(2), 181-186

Epilessia correlata a mutazione di PRRT2: case-serie e revisione della letteratura

G. Scorrano¹, F. Dono², G. Evangelista², S. Consoli², F. Anzellotti²

¹Dipartimento di Pediatria, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

²Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

Il gene PRRT2 codifica per la proteina transmembrana 2 ricca in prolina espressa selettivamente a livello del sistema nervoso centrale, in particolare nel cervelletto, nei gangli della base e nella neocortex. Lo spettro clinico associato a mutazioni del gene PRRT2 include disturbi del movimento, emicrania emiplegica ed epilessia.

Nella seguente case-series, descriviamo due fratelli con diagnosi di epilessia focale associata a mutazione di PRRT2 a trasmissione matrilineare. Abbiamo inoltre effettuato una revisione della letteratura per identificare ulteriori casi di epilessia associati a tale mutazione.

Fratello maggiore, 16 anni, giunge a valutazione per due episodi tonico-clonici bilaterali al risveglio e frequenti episodi discinesici a carico degli arti superiori post attività fisica prolungata. All'EEG, abbondanti anomalie epilettiformi in sede fronto-temporale a sinistra. RMN encefalo negativa. Completo controllo degli episodi critici con Lamotrigina. Fratello minore, 8 anni, giunge a valutazione per episodi di arresto comportamentale ed episodi discinesici a carico degli arti superiori post attività fisica prolungata. EEG e RMN nella norma. Completo controllo degli episodi critici con Levetiracetam. La valutazione del pedigree ha identificato emicrania emiplegica nella madre ed emicrania con aura negli zii materni. In letteratura sono state descritti 22 pazienti con mutazioni nel gene PRRT2 dei quali 14 con diagnosi di epilessia. Non sono disponibili dati sui tipi di epilessia né sulla prognosi. L'epilessia infantile familiare autolimitante è stata rilevata in 10 pazienti.

Il presente studio caratterizza due soggetti con epilessia focale associata a mutazione PRRT2 definendo in entrambi casi una buona risposta al trattamento farmacologico.

“Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness and tubulopathy” (EAST syndrome): nuova mutazione KCNJ10 (Kir4.1) associata a precoce ed isolata alterazione dei nuclei pallidi

G. Tanzi, F. Viaggi, G. Bravar, S. Ghirardo, G. D'amante, C. Boniver, P.Cogo

Clinica Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

Il gene KCNJ10 codifica per il canale del K voltaggio-dipendente Kir 4.1, espresso negli astrociti, con importante ruolo nell'epilettogenesi.

Presentiamo un paziente con nuova mutazione KCNJ10 affetto da sindrome di EAST

Lattante di 3 mesi con esordio, in benessere, di crisi subentranti. In anamnesi consanguineità dei genitori e ipoacusia moderata. Al LTM frequenti e prolungate crisi focali non motorie, con “behavior arrest”, a partenza dal vertice, e motorie, toniche asimmetriche seguite da fase clonica ai quattro arti. Alla RM encefalo iperintensità, bilaterale e simmetrica, dei nuclei pallidi in T2. L'analisi di sangue, urine e liquor escludeva patologie metaboliche. L'esoma clinico rivelava nuova mutazione del gene KCNJ10, variante missenso c.400C>T in omozigosi. Dopo la diagnosi genetica iniziata Carbamazepina nonostante il completo controllo elettro-clinico ottenuto con Fenobarbitale. Precedente terapia con Levetiracetam con transitoria efficacia. A 6 mesi lattante con interazione normale ed ipotonia assiale.

Le mutazioni a carico del gene KCNJ10 (Kir4.1) sono responsabili di una rara canalopatia, la sindrome di EAST (epilessia, atassia, sordità, tubulopatia). Attualmente sono note 16 mutazioni patogenetiche; la variante riscontrata nel nostro paziente non è mai stata descritta. In letteratura sono segnalate, in età successive, alterazioni di segnale a carico dei nuclei pallidi sempre associate ad anomalie talamiche, ipotalamiche, del nucleo dentato ed atrofia cerebellare. La precocità della diagnosi ha permesso una terapia anticrisi e follow-up clinico mirati ed un corretto inquadramento prognostico. L'alterazione precoce ed isolata dei nuclei pallidi costituisce un reperto inedito, meritevole di monitoraggio nel tempo.

Bibliografia

1. Celmina M, Micule I, Inashkina I, et al. EAST/SeSAME syndrome: Review of the literature and introduction of four new Latvian patients. *Clin Genet.* 2019;95(1):63-78. doi:10.1111/cge.13374
2. Severino M, Lualdi S, Fiorillo C, et al. Unusual white matter involvement in EAST syndrome associated with novel KCNJ10 mutations. *J Neurol.* 2018;265(6):1419-1425. doi:10.1007/s00415-018-8826-7

Epilessia mioclonica progressiva da mutazione del gene SEMA6B: un fenotipo peculiare

M. Tappatà¹, E. Pasini¹, P. Riguzzi¹, L. Volpi¹, S. Mazzone¹, L. Canafoglia², B. Castellotti², R. Michelucci¹

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna

²Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Le epilessie miocloniche progressive (PME) rappresentano un vasto gruppo di rare condizioni genetiche contraddistinte dalla associazione di epilessia, mioclono, e deterioramento neurologico.

Un soggetto di sesso maschile di 24 anni, con familiarità negativa per patologie neurologiche, ha iniziato a manifestare fin dai primi anni di vita un evidente ritardo psicomotorio, in associazione a crisi-tonico-cloniche esordite all'età di circa 5 anni. A partire dagli 11 anni si è resa evidente una progressiva difficoltà nella marcia e sono comparse mioclonie nella esecuzione dei movimenti, ad andamento ingravescente. Il paziente è costretto alla sedia rotelle dall'età di 14 anni.

L'esame neurologico evidenzia: difetto cognitivo moderato, lieve disartria, paraparesi, severo mioclono alla postura e all'azione. Un esame video-poligrafico evidenzia rallentamento dell'attività di fondo, scariche di polipunta-onda diffuse, punte multifocali, mioclono positivo erratico, correlato o meno con i parossismi EEG. Un pannello genetico per PME (Istituto Besta Milano) ha svelato la presenza di una variante novel in eterozigosi del gene Semaforina 6B (SEMA6B) di significato patogenetico (mutazione frameshift con inserimento di un codone di STOP prematuro).

Mutazioni del gene SEMA6B sono state indicate solo nell'ultimo anno come causa di PME. La peculiarità nei pochi casi descritti è che il fenotipo PME si innesca in soggetti con una precedente storia di ritardo psicomotorio e disabilità motoria che precedono l'esordio del fenotipo PME1. Le mutazioni del gene sono patogenetiche in eterozigosi (trasmissione autosomico dominante).

Stante l'assenza di familiarità nel caso in esame, è ipotizzabile una mutazione de novo che verrà confermata dall'analisi genetica dei genitori.

Bibliografia:

1. Courage C, et al. *Progressive myoclonus epilepsies-Residual unsolved cases have marked genetic heterogeneity including dolichol-dependent protein glycosylation pathway genes. Am J Hum Genet. 2021;A108(4):722-738.*

Work-up diagnostico genetico in una popolazione adulta con epilessia e disordini del neurosviluppo: potere diagnostico e utilità clinica

E. Tartara¹, R. Esposito², E. Leuci², M. Di Biagio³, A. Asaro³, C.A. Galimberti¹, S. Gana³

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, Servizio di Elettroencefalografia Clinica, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

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

³Neurogenetica Clinica, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Gli studi di inquadramento diagnostico genetico di epilessia e disordini del neurosviluppo nella popolazione adulta sono limitati (1). La definizione di una diagnosi eziologica è importante per la gestione clinica quotidiana. Obiettivo dello studio è valutare il potere diagnostico di un percorso genetico specifico applicato in pazienti adulti con epilessia e disordini del neurosviluppo.

Sono stati sottoposti a inquadramento diagnostico genetico 26 adulti (afferenti al Centro Epilessia IRCCS Mondino Pavia) con epilessia nell'ambito di encefalopatie (con e senza anomalie multiple congenite e disabilità intellettiva, MCA/ID), encefalopatie epilettiche (EE) ed encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE), attraverso due step: step 1 tutti i pazienti hanno effettuato array-CGH e, se maschi, analisi molecolare del gene FMR1; step 2 nei casi negativi, in EE, DEE ed MCA/ID, sequenziamento dell'esoma (WES).

4 dei 26 pazienti (15.4%) sono risultati positivi all'array CGH: del15q11.2 (2 casi), del16p11.2, del12q24.33 e dup10p15.3p13; dopo il primo step, 17 pazienti hanno effettuato WES, con riscontro di 10 rare varianti causative nei geni KIF5C, GNB1, UBE2A, ATP7A, XK, PPP2R5D, STXBP1, DYNC1H1, SLC2A1, IQSEC2. Due casi presentavano una doppia diagnosi (del15q11.2 e variante patogenetica del gene UBE2A, del12q24.33 e dup10p15.3p13). Rilievi incidentali sono stati riscontrati in un caso (SCN5A). Uno specifico management clinico-strumentale è stato intrapreso in 4 casi (XK, SCN5A, del 16p11.2, SLC2A1).

I dati supportano l'utilità delle indagini genetiche in adulti con epilessia in quadri complessi al fine di giungere ad una diagnosi eziologica e impostare trattamenti e sorveglianza specifici.

Bibliografia

1. McKnight D, Bristow SL, Truty RM, Morales A, Stetler M, Westbrook MJ, Robinson K, Riethmaier D, Borlot F, Kellogg M, Hwang ST, Berg A, Aradhya S. Multigene Panel Testing in a Large Cohort of Adults With Epilepsy: Diagnostic Yield and Clinically Actionable Genetic Findings. *Neurol Genet.* 2021 Dec 16;8(1):e650. doi: 10.1212/NXG.0000000000000650.

Registro Italiano sulla sindrome da deficit di GLUT1: passato, presente e futuro

C. Varesio^{1,2}, V. De Giorgis¹, M. Cavallin³, T. Granata⁴, F. Ragona⁴, A. Riva^{5,6}, P. Striano^{5,6}, P. Veggiotti^{7,8}, Associazione Italiana Glut1 aps⁹, C. Marini¹⁰

¹Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

²Department of Brain and Behavioural Neuroscience, University of Pavia, Pavia

³Child Neurology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, Meyer Children's University Hospital, Florence

⁴Department of Pediatric Neuroscience, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan

⁵Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁶Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Genova

⁷Child Neurology Unit, V. Buzzi Children's Hospital, Milano

⁸Department of Biomedical and Clinical Sciences, L. Sacco, Università di Milano, Milano

⁹Associazione Italiana GLUT1 aps, Milano

¹⁰Child Neurology and Psychiatric Unit, Salesi Children's Hospital, Ancona

La sindrome da deficit di GLUT1 è una patologia rara, geneticamente determinata. Il trattamento dietetico con dieta chetogenica (KD) rappresenta il gold-standard¹. I registri di patologia rara rappresentano un importante strumento per una migliore comprensione di tali patologie². Descriviamo il razionale il metodo e i risultati preliminari a due anni dalla creazione del Registro Italiano GLUT1.

Registro osservazionale multicentrico, retrospettivo e prospettico, basato su piattaforma informatica flessibile. I dati raccolti comprendono storia clinica pregressa e follow-up. Vengono raccolte informazioni demografiche, dati relativi alle manifestazioni cliniche, agli esami strumentali, al genotipo e alle terapie farmacologiche e dietetiche effettuate.

Si presenta il razionale metodologico alla base del registro informatico. Vengono, inoltre, presentati dati dettagliati circa l'età alla diagnosi, la storia clinica, il genotipo, la glicorachia, le terapie dietetiche con KD e la risposta clinica alla terapia. Sono attualmente 5 i Centri Italiani coinvolti nel Registro. Da febbraio 2020 ad oggi sono stati arruolati 67 pazienti, con una lieve prevalenza del sesso femminile (59%). Il 60% dei pazienti appartiene all'età pediatrica.

Il Registro Italiano GLUT1 rappresenta un importante strumento per una migliore comprensione delle manifestazioni cliniche, della storia naturale e dell'efficacia dei trattamenti con KD. Nell'ambito delle malattie rare, la collaborazione tra clinici, ricercatori e associazioni dei pazienti rappresenta uno strumento fondamentale per accelerare la ricerca. Un disegno di studio appropriato rappresenta un requisito fondamentale per il successo di un registro. Il Registro Italiano GLUT1 ne rappresenta un esempio virtuoso.

Bibliografia

1. Klepper, Joerg et al. "Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group." *Epilepsia open* vol. 5,3 354-365.
2. Kodra, Yllka et al. "Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries." *International journal of environmental research and public health* vol. 15,8 1644.

Mutazione BRAT1: il primo caso di diagnosi retrospettiva dopo la morte della bambina

F. Vercellino¹, M. Valero¹, M.P. Dusio², A. Spano³, M. Tosi⁴, S. D'Alfonso⁴

¹SC Neuropsichiatria Infantile, Ospedale "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

²SC Rianimazione e Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

³Ambulatorio di Genetica Clinica, Dipartimento di Scienze della Salute, Amedeo Avogadro, Università del Piemonte Orientale, Novara

⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Mutazioni in omozigosi o in eterozigosi composte del gene BRAT1 sono state descritte dal 2012 (1). Le caratteristiche cliniche includevano dismorfismi al volto, microcefalia, ipertonica, ritardo dello sviluppo, epilessia ed episodi di apnea-bradicardia. Successivamente sono stati segnalati casi con fenotipo più lieve (2). La perdita dell'espressione del gene BRAT1 può ridurre la proliferazione e la migrazione cellulare, influenzare l'omeostasi mitocondriale e causare atrofia neuronale (3).

Riportiamo il caso di una bambina nata da genitori non consanguinei che presentava rigidità neonatale, crisi miocloniche e cloniche focali e crisi tonico e tonico-cloniche generalizzate refrattarie ai trattamenti farmacologici (fenobarbital, piridossina, levetiracetam, fenitoina, topiramato, clonazepam e midazolam). Gli EEG intercrici mostravano un pattern a tipo suppression-burst e punte ed onde aguzze prevalenti sulle regioni centro-temporali.

Gli EEG ictali evidenziavano onde aguzze ripetitive da focali a bilaterali seguite da scariche di punte ed onde lente. L'esame di risonanza magnetica (MRI) in epoca neonatale aveva evidenziato microcefalia oligogirica frontotemporale, ed ampie cisterne pericerebellari mentre all'età di 6 mesi idrocefalo e marcata atrofia corticale cerebrale e cerebellare. Le indagini metaboliche e genetiche erano risultate negative. La piccola non aveva presentato progressi psicomotori e soffriva di crisi epilettiche ed episodi di apnea-bradicardia, culminati nell'arresto cardiopolmonare e nella morte all'età di 19 mesi.

Tre anni dopo i genitori sono stati ricontattati e sottoposti al sequenziamento del gene BRAT1 che ha rivelato la presenza di una variante eterozigote c.638dupA (p.Val214Glyfs*189) nell'esone 5 in entrambi. È stata pertanto formulata una diagnosi retrospettiva di encefalopatia epilettica dovuta a mutazione del gene BRAT1.

Bibliografia

1. Puffenberger EG, Jinks RN, Sougnuez C, et al. Genetic mapping and exome sequencing identify variants associated with five novel diseases. *PLoS One* 2012;7:e28936. doi: 10.1371/journal.pone.0028936. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22279524; PMCID: PMC3260153.
2. Srivastava S, Olson HE, Cohen JS, et al. BRAT1 mutations present with a spectrum of clinical severity. *Am J Med Genet A* 2016;170:2265-2273. doi: 10.1002/ajmg.a.37783. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27282546; PMCID: PMC5532882.
3. So EY, Ouchi T. BRAT1 deficiency causes increased glucose metabolism and mitochondrial malfunction. *BMC Cancer* 2014;29:14:548. doi: 10.1186/1471-2407-14-548. PMID: 25070371; PMCID: PMC4129107.

Encefalopatia Epilettica e di Sviluppo associata a Disturbo del Movimento ipercinetico in mutazione de novo del gene CACNA1E: descrizione di un caso clinico

M. Villa, M. Quintiliani, M.L. Gambardella, C. Arpaia, E. Rolleri, B. Foti, G. Cordaro, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

CACNA1E codifica per la subunità α_1 del canale CaV2.3, responsabile della trasmissione sinaptica del SNC. Mutazioni di CACNA1E sono correlate a un quadro di Encefalopatia Epilettica e di Sviluppo associata a disordini del movimento ipercinetico, ipotonia e contratture congenite.

Descrizione del fenotipo clinico, caratteristiche elettroencefalografiche, studi neuroradiologici e genetici di una paziente di 6 anni, portatrice di mutazione de novo di CACNA1E, trattata con Cannabidiolo altamente purificato.

Nata a termine da gravidanza normodecorsa. Storia clinica caratterizzata da: distress respiratorio e piede torto congenito alla nascita, macrocrania, disformismi facciali, severo ritardo dello sviluppo psicomotorio, tetraparesi aposturale distonico-discinetica, ed epilessia ad esordio precoce, con multipli tipi di crisi (spasmi, crisi toniche, assenze atipiche e crisi motorie focali) farmacoresistente (acido valproico, piridossina, lamotrigina, clonazepam, vigabatrin e topiramato). In particolare, si segnala un drammatico peggioramento del disturbo ipercinetico in associazione al Vigabatrin e una riduzione significativa, in termini di frequenza e di intensità delle crisi e dei movimenti ipercinetici, con il Cannabidiolo, senza effetti collaterali. Risonanza magnetica ed esami metabolici non conclusivi. Array-CGH negativo, pannello NGS con riscontro di variante de novo (c1054GA p.Gly352Arg) del gene CACNA1E.

Il caso conferma i dati, già noti in letteratura, di una rara Encefalopatia Epilettica e di Sviluppo associata a disturbo del movimento: in particolare mutazioni a carico del dominio DI-II sono correlate a fenotipo più severo. Di notevole interesse la risposta al trattamento: l'effetto paradossale negativo del Vigabatrin sul disturbo del movimento e la particolare efficacia del Cannabidiolo, senza effetti collaterali.

Bibliografia

1. Helbig, Katherine L et al. "De Novo Pathogenic Variants in CACNA1E Cause Developmental and Epileptic Encephalopathy with Contractures, Macrocephaly, and Dyskinesias." *American journal of human genetics* vol. 103,5 (2018): 666-678. doi:10.1016/j.ajhg.2018.09.006
2. Royer-Bertrand B, Jequier Gyax M, et al. De novo variants in CACNA1E found in patients with intellectual disability, developmental regression and social cognition deficit but no seizures. *Mol Autism*. 2021 Oct 26;12(1):69. doi: 10.1186/s13229-021-00473-3.
3. Riferimenti Ortiz Cabrera, Nelmar V et al. "Dystonia and Contractures are Potential Early Signs of CACNA1E-Related Epileptic Encephalopathy." *Molecular syndromology* vol. 12,1 (2021): 25-32. doi:10.1159/000511926

Poster

***NEUROCHIRURGIA,
NEUROSTIMOLAZIONI,
STIMOLAZIONE VAGALE***

La stimolazione del nervo vago migliora la responsività del network talamo-corticale rete: uno studio neurofisiologico di HdEEG e potenziali somatosensoriali

G. Assenza¹, M. Boscarino¹, L. Ricci¹, J. Lanzzone², T. Tufo³, F. Narducci¹, C. Vico¹, B. Sancetta¹, M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹

¹Unità di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

²Dipartimento di Neuroriabilitazione, IRCCS Istituti Clinici Scientifici Salvatore Maugeri di Milano

³Unità di neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

La stimolazione del nervo vago (VNS) è una terapia efficace nelle persone con epilessia (PcE) farmacoresistente in cui la neurochirurgia non sia praticabile o efficace. I meccanismi tramite i quali la VNS espliciti la propria efficacia non è noto, ma uno di questi potrebbe essere l'interferenza con l'attività dei network cortico-sottocorticali.

8 PcE eleggibili per VNS (4 donne, età 49±11 aa; 10±12 aa di storia di epilessia) sono state arruolate.

Prima (To) e dopo 3-6 mesi di VNS (T1), abbiamo registrato sia VNS spenta che accesa (VNS_ON, VNS_OFF):

-I potenziali evocati somatosensoriali per stimolazione del nervo mediano sinistro sono stati registrati.

- 35 minuti con un EEG a 64 canali (analisi della IAF, Intermittent Alpha Frequency, e PSD, Power Spectrum Density, per le bande spettrali delta, theta, alfa e beta).

Il 50% delle PcE ha riportato una soddisfazione globale in termini della gravità delle crisi e della qualità della vita dopo VNS. L'analisi dei SEP ha mostrato che l'ampiezza di N20 è aumentata da To a T1 sia in modalità OFF che in modalità ON (p=0,004 e p=0,038, rispettivamente). L'ampiezza della P24 è aumentata da To a T1_OFF (p=0,05). L'analisi PSD ha rivelato una diminuzione del delta e un aumento della potenza alfa dopo la terapia con VNS tra To e T1_OFF (p=0,04).

Le modifiche SEPs indicano che la VNS induce una maggiore responsività del network talamo-corticale con un contestuale miglioramento dello spettro EEG.

“Artificial Neural Network per la predizione dell’outcome chirurgico nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento di emisferotomia”

M. Auconi¹, M. Mercier², C. Pepi², L. de Palma², M. Conti², G. Carfi-Pavia², L. Piscitello², A. De Benedictis³, C.E. Marras³, F. Vigevano², N. Specchio²

¹Unità operativa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

²Unità operativa di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Unità operativa di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L’utilizzo del Machine Learning (ML) si è diffuso ultimamente nel tentativo di predire la risposta ad uno specifico trattamento chirurgico in pazienti con epilessia (1-2).

Obiettivo dello studio è predire l’outcome chirurgico dei pazienti sottoposti ad emisferotomia (HT) quantificando la connettività interemisferica negli EEG pre-chirurgici attraverso l’utilizzo di Reti Neurali (ANN). L’ipotesi è che un’aumentata interconnettività tra i due emisferi possa predire la libertà di crisi post-chirurgia.

Sono stati selezionati 21 pazienti sottoposti a HT nel nostro centro dal 2009 al 2020.

60 secondi di EEG sono stati estratti privi di anomalie interictali.

L’analisi quantitativa del segnale prevede l’estrazione di 4 caratteristiche elettrofisiologiche nel dominio tempo-frequenza. Lo spettro di potenza (PSD) e gli indici complexity, mobility e activity sono stati calcolati rispettivamente per emisfero sano e malato e la differenza tra essi è stata utilizzata per quantificare la connettività interemisferica.

Tali valori sono stati utilizzati come ingressi in nove architetture di rete, differenti per numero di strati intermedi ($1 < HL < 3$) e numero di neuroni ($N_{max}=30$), per predire l’esito post-operatorio.

I valori di interconnettività ottenuti e l’architettura di rete 1 HL e 8 Neuroni, hanno prodotto un’accuratezza media di predizione, su un test-set di 6 pazienti, pari al 71%. Tale risultato indica la probabilità di libertà da crisi post-chirurgia. I risultati sono limitati dalla natura del segnale EEG e dalla scarsa consistenza del database di validazione.

I risultati, che evidenziano un’accuratezza tra il 41% e il 72%, dimostrano che l’utilizzo del ML può essere utilizzato come strumento di valutazione per predire l’outcome chirurgico.

Bibliografia

1. Fitzgerald Z, Morita-Sherman M, Hogue O, et al. Improving the prediction of epilepsy surgery outcomes using basic scalp EEG findings. *Epilepsia* 2021; 62: 2439–2450.
2. Smolyansky ED, Hakeem HGeZ, Chen Z, & Kwan P. Machine learning models for decision support in epilepsy management: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 2021, 123: 108273.

Utilità dell'elettrocorticografia nel guidare la resezione chirurgica in pazienti con epilessia farmacoresistente ed encefalocele temporale

N. Biagioli⁴, S. Morandi¹, E. Micalizzi^{2,3}, E. Moriconi⁵, G. Turchi³, G. Giovannini^{1,2,3}, M.C. Cioclu^{3,4}, A.E. Vaudano^{1,3,4}, G. Pavesi^{4,5}, V. Tramontano¹, S. Meletti^{1,3,4}

¹SSD di Neurofisiologia Clinica - Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

²Clinical and Experimental Medicine, PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia

³SC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

⁴Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

⁵SC di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

Gli encefaloceli temporali sono riconosciuti come potenziale causa di epilessia refrattaria alla terapia medica, per cui il trattamento chirurgico risulta efficace. Descriviamo due pazienti con epilessia farmacoresistente associata a encefalocele temporale, sottoposti a intervento di lobectomia temporale “tailored”.

Due pazienti sono stati sottoposti a elettrocorticografia intraoperatoria (ECoG) con strip di elettrodi posizionate sulla corteccia temporo-polare prima della resezione, sul margine neocorticale chirurgico della resezione e, infine, sulle strutture temporo-mesiali. Per ogni paziente è stata calcolata la densità delle anomalie epilettiformi (numero di spike in 10 secondi).

Paziente 1, maschio destrimane di 38 anni con epilessia temporale sinistra farmacoresistente. Alla RM encefalo 3T riscontro di encefalocele temporo-polare sinistro. All'ECoG intraoperatoria pre-resezione, sono state documentate sporadiche figure di punta (spike density 1.27) sulla superficie temporale neocorticale, in assenza di attività patologica su amigdala e ippocampo, che sono stati pertanto conservati. Nel paziente 2, maschio mancino di 20 anni, affetto da epilessia temporale sinistra farmacoresistente, è stato riscontrato un encefalocele temporo-mesiale sinistro alla RM encefalo 3T. All'ECoG intraoperatoria pre-resezione, rilievo di punte sulla superficie temporale neocorticale (spike density 6.77), con persistenza di anomalie epilettiformi sul margine della resezione posteriore; pertanto la procedura chirurgica è stata estesa posteriormente. L'ippocampo è stato risparmiato, data l'assenza di attività ECoG patologica.

La resezione dell'encefalocele e della corteccia peri-lesionale spesso determinano un buon outcome. Tuttavia, rimane difficile delimitare l'estensione della procedura chirurgica. Questi due casi supportano l'utilità dell'ECoG nell'individuare la zona irritativa.

Bibliografia

1. Panov F, Li Y, Chang EF, Knowlton R, Cornes SB. *Epilepsy with temporal encephalocele: Characteristics of electrocorticography and surgical outcome.* *Epilepsia.* 2016 Feb;57(2):e33-8. doi: 10.1111/epi.13271. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26682848.
2. Mikula AL, ReFaey K, Grewal SS, Britton JW, Van Gompel JJ. *Medial Temporal Encephalocele and Medically Intractable Epilepsy: A Tailored Inferior Temporal Lobectomy and Case Report.* *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2020 Jan 1;18(1):E19-E22. doi: 10.1093/ons/opz098. PMID: 31079152.
3. Van Gompel JJ, Miller JW. *How epileptogenic are temporal encephaloceles?* *Neurology.* 2015 Oct 27;85(17):1440-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000002073. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26408494.

Modelli Anatomici e Simulazione 3D in Chirurgia dell'Epilessia

A. De Benedictis¹, A. Marasi¹, A. Bua¹, L. de Palma², C. Pepi², C. Luisi², G. Carfi-Pavia², C. Rossi-Espagnet³, A. Napolitano⁴, N. Specchio², C.E. Marras¹

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

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

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

⁴Unità di Fisica Sanitaria, Dipartimento di Fisica medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il crescente interesse maturato nel corso degli ultimi 20 anni per la cosiddetta “medicina di precisione” ha dato forte impulso allo sviluppo, anche nell’ambito neurochirurgico, di approcci innovativi sempre più personalizzati. Il progetto qui proposto riguarda l’applicazione della tecnologia digitale per la ricostruzione di modelli anatomici virtuali avanzati in pazienti candidati al trattamento chirurgico di differenti forme di epilessia farmacoresistente.

La piattaforma Mimics (Materialise, NV, Belgium) verrà utilizzata per la modellizzazione tridimensionale delle componenti dell’anatomia cerebrale di maggiore rilievo (conformazione sulco-girale, vascolarizzazione, connettività, attivazioni funzionali e metaboliche), a partire da immagini DICOM standard. Il programma permette inoltre di selezionare specifiche regioni di interesse e, tramite algoritmi di interpolazione, di estrarre mesh poligonali rappresentative sia della struttura anatomica normale che dell’area patologica. Tale metodica verrà applicata a pazienti pediatriche afferenti presso il nostro Centro e candidati a procedure sia resettive che disconnettive per specifiche forme di epilessia prevalentemente sintomatica.

Verranno presentati i risultati preliminari di una serie di 20 pazienti. Le procedure effettuate comprendono resezioni di neoplasie di basso grado, di displasie, di cavernomi, disconnessioni endoscopiche di amartomi ipotalamici, disconnessioni lobari, multilobari ed emisferiche. I risultati sono stati valutati sulla base della verifica neuroradiologica postoperatoria e di un questionario sottoposto agli operatori.

I principali vantaggi attesi da questo progetto consistono nel generale miglioramento della qualità dello studio prechirurgico, della pianificazione chirurgica e dell’orientamento intraoperatorio, da cui è attesa l’ottimizzazione dei risultati postchirurgici, in termini sia di outcome epilettologico che di qualità di vita.

Bibliografia

1. Nowell, M., Rodionov, R., Zombori, G., Sparks, R., Winston, G., Kinghorn, J., Diehl, B., Wehner, T., Miserocchi, A., McEvoy, A.W., Ourselin, S., Duncan, J., 2015. Utility of 3D multimodality imaging in the implantation of intracranial electrodes in epilepsy. *Epilepsia* 56, 403–413. <https://doi.org/10.1111/epi.12924>
2. Rehder, R., Abd-El-Barr, M., Hooten, K., Weinstock, P., Madsen, J.R., Cohen, A.R., 2016. The role of simulation in neurosurgery. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 32, 43–54. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2923-z>

Effetti della stimolazione del nervo vago sulle componenti aperiodiche dell'EEG in soggetti affetti da epilessia resistente ai farmaci

R. Coa¹, S.M. La Cava², G. Baldazzi^{2,3}, L. Polizzi⁴, G. Pinna⁵, C. Conti⁵, G. Defazio^{1,4}, D. Pani², M. Puligheddu^{1,4}

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

²Dipartimento di Ingegneria elettrica ed elettronica, Università degli Studi di Cagliari

³Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi, Università di Genova

⁴Centro Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia nell'Adulto, AOU Cagliari

⁵SC Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale San Michele, ARNAS Brotzu

L'esatto meccanismo d'azione della stimolazione del nervo vago (VNS) è attualmente sconosciuto: nessuno studio ha analizzato l'azione della VNS sulla componente aperiodica dell'EEG, un segnale con spettro di potenza $1/f$ correlato ad eccitazione ed inibizione neuronale.^{1,2}

Questo studio indaga l'effetto della VNS sui parametri aperiodici Exponent e Offset in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente (DRE) tramite EEG a 64 canali.

10 pazienti affetti da DRE, non eleggibili per la chirurgia dell'epilessia e senza comorbidità psichiatriche, hanno effettuato un EEG a 64 canali prima e un anno dopo l'impianto della VNS; la risposta clinica è stata calcolata con la classificazione di McHugh.³

Su ogni tracciato sono state selezionate 20 epoche di 8 secondi, prive di artefatti e anomalie intercritiche.

Exponent e offset sono stati calcolati su tutto lo scalpo e sui singoli canali su ogni epoca estratta. La differenza prima e dopo la VNS è stata studiata con un U test con correzione FDR, nei responders (Classe di McHugh I-II) e non-responders (Classe III-IV), separatamente.

Dopo VNS, exponent e offset si riducono nei responders e incrementano nei non-responders, sia globalmente che nelle singole regioni.

Nonostante i limiti correlati al ridotto campione e allo studio condotto su scalpo, i nostri risultati mostrano che la VNS agisce sulle componenti aperiodiche dell'EEG in modo diverso nei responders e nei non-responders, suggerendo una possibile riduzione dell'eccitabilità neuronale nei responders. Saranno necessari ulteriori studi per identificare caratteristiche EEG utili come marker predittivo di risposta clinica alla VNS.

Bibliografia

1. Manning JR, Jacobs J, Fried I, Kahana MJ. Broadband Shifts in Local Field Potential Power Spectra Are Correlated with Single-Neuron Spiking in Humans. *J Neurosci.* 2009; 29(43):13613–20.
2. Robertson MM, Furlong S, Voytek B, Donoghue XT, Boettiger CA, Sheridan MA. EEG power spectral slope differs by ADHD status and stimulant medication exposure in early childhood. *J Neurophysiol.* 2019; 122:2427–37.
3. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: Proposal of a new classification. *Epilepsia.* 2007; 48(2):375–8.

Disturbi dell'umore prima e dopo un intervento chirurgico di resezione nell'epilessia pediatrica: risultati preliminari

C. Correale¹, C. Falamesca¹, I. Tondo¹, C. Quintavalle¹, M.S. Nicoli¹, A. De Benedictis³, L. De Palma², N. Specchio², S. Cappelletti¹

¹UOS Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

²UOS Epilessie Rare e Complesse, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

³UOS Neurochirurgia Funzionale, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Depressione e ansia sono le manifestazioni psichiatriche più comuni nei bambini con epilessia farmacoresistente. Le linee guida internazionali raccomandano infatti di includere nei protocolli di assessment prechirurgico misure formali di valutazione dell'umore (ILAE). Nel nostro studio, abbiamo provveduto a esaminare i sintomi ansioso-depressivi in un campione di pazienti sottoposti a chirurgia resettiva prima e dopo l'intervento.

Tra il 2019-2021, 126 bambini hanno affrontato un intervento di chirurgia resettiva presso il nostro Ospedale. Tra questi, 24 sono risultati candidabili a valutazione dell'umore per età (>11 anni), abilità cognitive (QI>75) e completamento del follow-up. I sintomi ansioso-depressivi sono stati valutati attraverso il questionario sulla salute del paziente (PHQ-9) e il questionario sui disturbi d'ansia generalizzata (GAD-7), che sono stati somministrati prima dell'intervento (To) ed entro 1 anno post-intervento circa.

Il nostro campione (M:14, F:10; age: 16,5 anni) ha presentato le seguenti percentuali di sintomi ansioso depressivi -nel range da lieve a severo -: depressivi 37,5% sia in To che in T1; ansiosi 45,8% in To e 41,7% in T1, entrambi nel 25% in To e nel 33,33% in T1. Nonostante la sintomatologia ansiosa sia diminuita nel tempo, non risulta statisticamente significativa (P = 0,528)

Questi dati mostrano una stabilità dell'umore in un campione pediatrico con epilessia intrattabile dopo 1 anno dall'intervento resettivo. Secondo la letteratura, questo può rappresentare un risultato cautamente incoraggiante. Crediamo che la gestione proattiva della resezione chirurgica nell'epilessia pediatrica dovrebbe essere promossa e integrata con strumenti di screening standardizzati anche per comorbidità psichiatriche e PTSD.

Bibliografia

1. Baxendale, S., Wilson, S. J., Baker, G. A., Barr, W., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., ... & Smith, M. L. (2019). Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021 Neuropsychological assessment in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders*, 21(3), 221-234.
2. Davies S, Heyman I, Goodman R. (2003) A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 45(5):292-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00398.x

Stimolazione del nervo vagale come trattamento terapeutico per un caso di epilessia refrattaria

R. Fornaro¹, G. Incarbone², M. Sacchetti³, E. Crobeddu¹, A. Montalbetti², M. Mongiovetti⁴, C. Cossandi¹

¹S.C.D.O. Neurochirurgia - Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara

²Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche - Università Degli Studi di Pavia

³SSVO Psicologia clinica- Azienda Ospedaliero Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara

⁴S.C.D.O. Neurologia- Ospedale degli Infermi di Biella

Outcome chirurgico della stimolazione vagale come trattamento per epilessia refrattaria.

Donna di 46 anni, esordio di crisi a 14 anni. Episodi caratterizzati da scialorrea, automatismi di deglutizione, tachicardia e rottura del contenuto. Iniziale terapia con fenobarbital; successiva politerapia (Fenobarbital, Zonesamide, Lercanidipina, Brivaracetam). Farmaco resistenza accertata. Mai libera da crisi. Attualmente episodi plurimensili con tachicardia pre-ictale, confusione, disfasia, distacco dalla realtà; progressivo recupero con "vampata di calore" e residue anomie/parafasie. EEG: non suggestivi per focalità. RM Encefalo: non sofferenze focali. Non indicazione a chirurgia resettiva. Non familiarità per stati epilettici o sindrome epilettiche familiari. Proposto trattamento chirurgico con VNS. Eseguita valutazione psicocognitiva presso centro di neuromodulazione multimodale: non elementi ostativi all'intervento di stimolazione vagale. 31/05/2021: intervento di posizionamento stimolatore del nervo vago. 23/06/2021 accensione, primo reglage dei parametri di stimolazione.

Seguita dal centro di neuromodulazione: diminuzione del numero e della durata delle crisi. Breve periodo libera da crisi. A luglio ricomparsa di crisi con maggiore intensità e durata rispetto al pre-impianto. Riferita caduta con probabile trauma diretto al generatore. Al controllo: importante aumento dell'impedenza. Sottoposta a TC collo: dislocamento delle spirali e rottura elettrocattetero. 06/12/2021: revisione chirurgica. Dimessa con rump-up progressivo dei parametri di stimolazione. Ai controlli successivi, la paziente ritornava libera da crisi. La terapia anticomiciale è tutt'ora plurifarmacologica in riduzione.

Outcome ottimo e ritorno di crisi dopo dislocamento, recupero dello stato seizure free e miglioramento della qualità della vita al ripristino della stimolazione.

Quali casi da trattare? Quali parametri usare per la selezione?

Bibliografia

1. VNS for refractory status epilepticus F.A. Zeilera, b,*, K.J. Zeilerb,c,1, J. Teitelbaumc,2, L.M. Gillmand,e,3, M. Westa,4 *Epilepsy Res* 2015 May;112:100-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.014.Epub 2015 Mar 9.
2. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention Rhaya L Johnson 1, Christopher G Wilson 1 2 *J Inflamm Res* 2018 May 16;11:203-213. doi: 10.2147/JIR.S163248. eCollection 2018.

Epilessia in malformazione complessa oloprosencefalica a tipo sintelencefalia: quale zona epilettogena?

G. Giovannelli^{1,2}, M. Contento^{3,4}, M. Magliani¹, M. Biggi¹, B. Formelli¹, L. Massacesi¹, E. Rosati¹

¹Centro Epilessia, SOD Neurologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

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

³Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze

⁴UO Neurologia, Ospedale Civile Santa Maria degli Angeli, Pordenone

Donna di 25 anni, nata da parto cesareo perché podalica. Alla nascita tetraparesi più marcata agli arti inferiori. Ritardo dello sviluppo con disabilità intellettiva, insufficienza ipofisaria, malformazioni facciali e calcificazioni ectopiche. RM encefalo: malformazione oloprosencefalica a tipo sintelencefalia.

Genetica: assenti mutazioni patogenetiche. Ad 11 anni esordio di episodi caratterizzati da movimenti clonici ai 4 arti, preavvertiti da sensazione di "fitta dolorosa" a livello lombosacrale e parestesie alle estremità. Riferito mantenimento della consapevolezza durante gli episodi. EEG intercritici sempre negativi per anomalie. Frequenza plurimensile, nonostante i tentativi terapeutici. Ipotizzata genesi psicogena o sottocorticale. VEEG: registrate 4 crisi in sonno, semeiologia sovrapponibile: risveglio brusco con avvertimento verbale della madre, breve contrazione tonico-distonica asimmetrica dei quattro arti seguita da fase clonica ai quattro arti senza franca deviazione del capo. Consapevolezza non testata adeguatamente durante gli episodi, paziente comunque mnemonica per ciascuno di essi. EEG intercritico poco informativo; all'EEG critico presente un'attività rapida di basso voltaggio sul vertice anteriore e fronto-centrale destra con precoce coinvolgimento fronto-centrale controlaterale. Prosecuzione della scarica con un'attività theta ritmica coinvolgente le stesse derivazioni, termine brusco e depressione diffusa post-critica. Ripresa rapida. Terapia: Clonazepam con parziale beneficio, iniziato Perampanel.

In un caso di sintelencefalia definire la zona epilettogena può essere complesso. I network corticali e sottocorticali possono essere in gran parte sovvertiti e le manifestazioni critiche localizzatorie essere inabituali. La continuità tra i due emisferi per agenesia del corpo calloso potrebbe spiegare il precoce coinvolgimento bilaterale e la possibile assenza di alterazione della consapevolezza.

Bibliografia

1. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Feb 2;2:8. doi: 10.1186/1750-1172-2-8.
2. G. Khandelwal, G. Bathla, R. Jain, P. Sharma & V. Maller. Syntelencephaly, a lesser known variant of holoprosencephal. *The Internet Journal of Radiology.* 2008 Volume 9 Number 1
3. Maarit Virta, Jyrki Launes, Leena Valanne, Laura Hokkanen, Adult with Middle Interhemispheric Variant of Holoprosencephaly: Neuropsychological, Clinical, and Radiological Findings, *Archives of Clinical Neuropsychology*, Volume 31, Issue 5, August 2016, Pages 472–479,

Crisi acute post-operatorie in pazienti sottoposti ad evacuazione chirurgica di ematoma sottodurale cronico: outcome nel breve termine e fattori di rischio

S. Lazzarin¹, M. Impellizzeri², L. Barzaghi³, M. Corsi⁴, G. Fanelli⁴, F. Minicucci⁴, M. Filippi⁴

¹Unità di Neurologia d'urgenza, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano

²Unità di Neurologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Milano

³Unità di Neurochirurgia, IRCCS San Raffaele, Milano

⁴Unità di Neurofisiologia, IRCCS San Raffaele, Milano

Le crisi acute postoperatorie (APOS) sono una complicanza relativamente comune degli interventi di evacuazione chirurgica di ematoma sottodurale cronico. Nonostante la loro rilevanza clinica, la frequenza esatta ed i fattori di rischio di APOS non sono del tutto noti. Inoltre, mentre l'utilizzo terapeutico dei farmaci antiepilettici (AEDs) per il controllo delle crisi è ben stabilito, l'utilizzo profilattico degli AEDs è ancora oggetto di dibattito.

Sono stati inclusi 218 pazienti adulti, sottoposti ad intervento di evacuazione chirurgica di ematoma sottodurale cronico ed esclusi pazienti con storia di epilessia non relata alla condizione presa in esame. Nella nostra casistica sono stati posti in terapia antiepilettica pre-intervento solo i pazienti che avessero manifestato almeno una crisi nel periodo preoperatorio.

Le APOS si sono verificate nel 34,4% dei casi e sono risultate associate a una più alta mortalità, un peggior outcome alla dimissione e ad una più lunga ospedalizzazione. I pazienti che non hanno ricevuto una profilassi preoperatoria hanno sviluppato più frequentemente APOS (27,9% vs 6,4%, p-value= <0,001) e stato epilettico (5% vs 1,83%, p-value=0,004). Pazienti in terapia antiaggregante o anticoagulante pre-chirurgica, con ematoma bilaterale e/o settato oppure sottoposti ad una craniotomia in open e/o a membranectomia sono risultati maggiormente esposti al rischio di sviluppare APOS.

La profilassi antiepilettica preoperatoria non è priva di significato in coloro i quali vengono sottoposti ad evacuazione chirurgica di ematoma sottodurale cronico, soprattutto nei pazienti con i fattori di rischio sovraccitati. Formulare uno score di rischio clinico e neuroradiologico potrebbe essere utile per identificare i pazienti che più di altri potrebbero beneficiare della terapia profilattica antiepilettica.

Bibliografia

1. Chen, C.-W. et al. *Early post-operative seizures after burr-hole drainage for chronic subdural hematoma: correlation with brain CT findings.* *Journal of Clinical Neuroscience* 11, 706–709 (2004).
2. Ratilal, B. O., Pappamikail, L., Costa, J. & Sampaio, C. *Anticonvulsants for preventing seizures in patients with chronic subdural haematoma.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013) doi:10.1002/14651858.CD004893.pub3.
3. Greenhalgh, J., Weston, J., Dundar, Y., Nevitt, S. J. & Marson, A. G. *Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2020) doi:10.1002/14651858.CD007286.pub5.

Utilizzo dell'elettrocorticografia intraoperatoria nella chirurgia dell'epilessia: dati preliminari del Centro Epilessia di Modena

S. Meletti^{1,2}, E. Micalizzi^{1,3}, A.E. Vaudano^{1,2}, G. Giovannini^{1,3}, G. Turchi¹, M.C. Cioclu^{1,2}, V. Tramontano¹, S. Morandi¹, E. Moriconi⁴, G. Pavesi^{2,4}

¹UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia

³Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia

⁴UO Neurochirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Presentiamo i dati riguardanti il triennio 2019-2021 del percorso di “Chirurgia dell’Epilessia” del Centro hub interaziendale con sede presso l’AOU di Modena, in particolare riportando i dati inerenti le registrazioni corticografiche intraoperatorie (ECoG).

Sono state revisionate le registrazioni ECoG effettuate nel triennio 2019-2021, e classificate in base alla classificazione dei pattern secondo Palmi et al.¹: A, punte sporadiche; B, punte ritmiche continue; C burst ripetitivi; D crisi elettrografiche.

Nel triennio 2019-2021 sono stati operati 46 pazienti; in 26 pazienti (19 maschi e 7 femmine di età media pari a 38.2±13.6) è stato possibile effettuare una ECoG, per un totale di 41 registrazioni. In 15/26 (57.7%) pazienti il dato corticografico è stato acquisito sia prima della resezione chirurgica, sia successivamente. Tra le 25 registrazioni effettuate in fase pre-resezione, sono stati rilevati i seguenti pattern: A (12/25), B (5/25), A+B (2/25), A+C (2/25), C (1/25), assenza di anomalie epilettiformi (3/25). In 3/25 pazienti con lesioni tumorali (2) e displasia corticale focale (1) sono state registrate crisi intraoperatorie (pattern D). In relazione alla diagnosi istologica, pattern con anomalie epilettiformi sono stati riscontrati in 8/10 pazienti con displasia corticale (tipo Ia, IIb, IIIa), in 4/6 pazienti con una lesione tumorale, 3/3 con sclerosi ippocampale e in 3/4 con cavernoma.

In questa casistica preliminare l’ECoG si è rivelata uno strumento utile nell’individuare anomalie epilettiformi e in alcuni casi nel guidare la strategia chirurgica. Ulteriori dati ci permetteranno di identificare eventuali correlazioni con l’outcome post-chirurgico.

Bibliografia

1. Palmi A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, Paglioli E, Paglioli-Neto E, Coutinho L, Leblanc R, Kim H-I. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37:476-487
2. Kuruwilla A, Fink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? *Seizure* 2003; 12:577-584.
3. Yang T, Hakimian S, Schwartz TH. Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery. *Epileptic Disord* 2014; 16(3):271-9.

Stroke perinatale con esito emisferico ed epilessia: vantaggi della emisferotomia precoce

M.C. Melis, G. Magli, S. Etzi, L. Rosas, I. Onida, D.M. Simula, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

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

Lo stroke perinatale è un evento vascolare, che avviene tra 20 settimane di gestazione e 28 giorni di vita. Le conseguenze comprendono emiparesi congenita, epilessia farmaco-resistente, disturbi del neurosviluppo, nonché un impatto psicosociale sulle famiglie. L'emisferotomia rappresenta una tecnica chirurgica consolidata per il trattamento dell'epilessia e la tutela del neurosviluppo in soggetti con esiti cerebrali emisferici unilaterali.

Abbiamo selezionato retrospettivamente 4 pazienti con stroke perinatale, esito proencefalico unilaterale, emiparesi, crisi epilettiche focali coerenti, sottoposti a emisferotomia all'età media di 3 anni 4 mesi, con follow-up post-chirurgico medio di sette anni/4 mesi. Sono state analizzate le caratteristiche neuroradiologiche, EEGrafiche e del neurosviluppo all'esordio e al follow-up.

3/4 pazienti hanno presentato spasmi epilettici con esordio entro il primo anno di vita. Nel follow-up, in tutti, un miglioramento sia dell'emiparesi, sia dell'epilessia (tutti hanno sospeso AED) che del neurosviluppo. 1/4 pazienti ha presentato crisi esclusivamente elettriche registrate a 3 anni 9 mesi; emisferotomia effettuata a 4 anni 11 mesi. Nessun paziente ha riportato peggioramento nell'emiparesi nell'immediato outcome post-chirurgico.

L'emisferotomia costituisce la terapia chirurgica di scelta nei pazienti con esito emisferico e emiparesi da stroke vascolare, con ottimi risultati in termini di outcome sia della epilessia che della qualità della vita. Pazienti con quadri elettroclinici sovrapponibili a quelli descritti, potrebbero giovare di una emisferotomia precoce anche prima della comparsa delle crisi epilettiche cliniche, al fine di migliorare la prognosi dell'epilessia e del neurosviluppo, attraverso l'evitamento di una esposizione prolungata all'attività epilettica intercritica e ai farmaci antiepilettici.

Bibliografia

- 1. Dunbar M, Kirton A. Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Sep;2(9):666-676.*
- 2. Lopez AJ, Badger C, Kennedy BC. Hemispherotomy for pediatric epilepsy: a systematic review and critical analysis. Childs Nerv Syst. 2021 Jul;37(7):2153-2161.*
- 3. Taussig D, Dorfmueller G, Save J, Fohlen M, Chipaux M, Ferrand-Sorbets S, Delalande O, Bulteau C. Hemispherotomy for isolated infantile spasms following perinatal ischemic stroke. Eur J Paediatr Neurol. 2015 Sep;19(5):597-602.*

“Artificial Neural Network per la predizione dell’outcome chirurgico in pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico dopo monitoraggio SEEG”

M. Mercier¹, C. Pepi¹, L. De Palma¹, M. Conti¹, G. Carfi-Pavia¹, L. Piscitello¹, F. Abatemaatteo², A. De Benedictis¹, C.E. Marras¹, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

¹Unita di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino, Roma, Italia

²Università degli studi di Roma, La Sapienza

L'utilizzo del Machine Learning (ML) si è diffuso ultimamente per predire la risposta ad uno specifico trattamento chirurgico in pazienti con epilessia [1-2].

Obiettivo dello studio è predire l'outcome chirurgico dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, quantificando l'attività elettrica del segnale intracranico, attraverso l'utilizzo di Reti Neurali (ANN).

Il modello è stato valutato con misure di accuratezza, sensibilità e precisione per ogni outcome chirurgico (libertà vs non libertà da crisi).

49 pazienti pediatrici sono stati sottoposti ad impianto SEEG nel nostro centro tra il 2009 e il 2019 con un follow-up post-chirurgico minimo di 2 anni.

Per quantificare l'EEG sono state estratte queste metriche di connettività: spettro di potenza, coerenza, bi-spettro, entropia, Lyapunov ed Hjorth per ogni contatto di acquisizione (128 canali).

Nove architetture di rete (ANN), differenti per numero di strati nascosti (HL, 1-3) e neuroni (Nmax 30), sono state utilizzate per predire l'outcome postoperatorio, attraverso il software Matlab.

Sono state utilizzate due combinazioni di caratteristiche: tutti i predittori vs solo quelli selezionati tramite analisi statistica.

I parametri elettrofisiologici e l'ANN con 2 HL e 15 N predicono le due classi di outcome con un'accuratezza media del 70%.

L'accuratezza di predizione diminuisce al 62% quando nel modello vengono utilizzate solo le caratteristiche statisticamente significative.

La rete neurale, in quanto modello matematico non lineare è risultato essere uno strumento di analisi capace di quantificare prospetticamente le relazioni tra le variabili elettrofisiologiche.

Questi risultati dimostrano un utilizzo efficiente del ML per predire l'outcome chirurgico, fornendo uno strumento di supporto decisione nel processo pre-chirurgico

Bibliografia

1. Fitzgerald Z, Morita-Sherman M, Hogue O, et al. Improving the prediction of epilepsy surgery outcomes using basic scalp EEG findings. *Epilepsia* 2021; 62: 2439–2450.
2. Eliot D, Smolyansky, haris Hakeem, Zongyuan Chen, Patrick Kwan. Machine learning models for decision support in epilepsy management: a critical review.

Termoterapia laser interstiziale RM-guidata per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente in età pediatrica. Evoluzione dell'esperienza all' Istituto Giannina Gaslini

M. Pacetti¹, A. Consales¹, E. Cognolato², D. Tortora³, M.M. Mancardi², S. Francione⁴, G. Piatelli¹, L. Nobili^{3,5}

¹U.O.C. Neurochirurgia, IRCCS Ospedale Giannina Gaslini, Genova

²U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Ospedale Giannina Gaslini, Genova

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

⁴Centro Munari per la chirurgia dell'epilessia e del Parkinson, Ospedale Niguarda, Milano

⁵DINOEMI, Università degli studi di Genova

La termoterapia laser interstiziale RM-guidata (MRg-LiTT) è un approccio mini-invasivo per le epilessie focali farmaco-resistenti derivanti da amartoma ipotalamico, sclerosi tuberosa e altro. Inoltre, è sicura ed efficace per l'ablazione della zona epilettogena identificata alla stereoelettroencefalografia (sEEG). (1) (2)

MRg-LiTT consiste nell'applicazione, frameless o frame-based, di una sonda a fibre ottiche per trasferire l'energia di una fonte laser verso un target, generando un aumento di temperatura localizzato e controllato, in grado di denaturare le proteine e di causare morte cellulare. (3) Sono stati raccolti i dati dalla nostra serie di dodici pazienti, da Luglio 2020

Patologie osservate sono state: amartoma ipotalamico (otto), sclerosi tuberosa (un caso con due localizzazioni epilettogene), un residuo di tumore disembrionico neuroepiteliale (DNET), un caso di displasia corticale focale residua (due localizzazioni epilettogene all' sEEG). Inoltre è stata eseguita una ablazione di focolaio epilettogeno identificato a sEEG. Sono stati riportati: frequenza preoperatoria delle crisi, EEG, semiologia e comorbidità. In sei casi sono state riportate crisi postoperatorie precoci (APOS), il periodo di follow up è risultato variabile tra uno e 20 mesi. Cinque pazienti risultavano Engel Ia, uno IIa, uno IIb, uno IIIa. Quattro casi non hanno raggiunto ancora sei mesi di follow-up.

Evidenze in età pediatrica sono limitate ma la metodica appare in grado di diventare una prima linea di trattamento per le patologie associate ad epilessia farmaco-resistente, particolarmente per le localizzazioni difficili, con basso rischio di complicanze e buon outcome epilettologico.

Bibliografia

1. Consales A, Cognolato E, Pacetti M, Mancardi MM, Tortora D, Di Perna G, Piatelli G and Nobili L (2021) Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (MR-gLiTT) in Pediatric Epilepsy Surgery: State of the Art and Presentation of Giannina Gaslini Children's Hospital (Genoa, Italy) Series. *Front. Neurol.* 12:739034. doi: 10.3389/fneur.2021.739034
2. Tovar-Spinoza Z, Carter D, Ferrone D, Eksioğlu Y, Huckins S. The use of MRI-guided laser-induced thermal ablation for epilepsy. *Childs Nerv Syst.* (2013) 29:2089–94. doi: 10.1007/s00381-013-2169-6
3. Hoppe C, Helmstaedter C. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure.* (2020) 77:69–75. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.010

Impatto su qualità della vita, tono dell'umore e deficit cognitivi della terapia VNS nell'epilessia farmaco-resistente

M. Puligheddu, D. Fonti, M. Figorilli, R. Coa

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

Scopo del trattamento dell'epilessia farmaco-resistente (DRE) è il controllo delle crisi ma anche il miglioramento della qualità della vita (QoL) e la riduzione degli effetti avversi della terapia farmacologica, per migliorare l'aderenza alla stessa. La stimolazione del nervo vago (VNS) è un trattamento antiepilettico sicuro e ben tollerato nei pazienti con epilessia a esordio focale di lunga data, refrattaria alla terapia farmacologica, efficace anche sulla QoL e sulla performance cognitiva.^{1,2}

Riportiamo gli effetti della VNS sulla frequenza e la gravità delle crisi e come questi cambiamenti siano correlati alla QoL, al comportamento e al tono dell'umore in 31 soggetti affetti da DRE, non trattabili chirurgicamente. Frequenza, tipologia e intensità delle crisi sono stati registrati durante il periodo di osservazione (≥ 12 Mesi).

I pazienti sono stati valutati tramite questionari EPI-QoL e neuropsicologici. Il test Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare i questionari prima e dopo VNS. La correlazione di Spearman è stata utilizzata per analizzare la correlazione tra incremento della QoL e riduzione delle crisi.

La QoL mostra un incremento significativo dopo VNS, senza una correlazione significativa con il miglioramento delle crisi.

Nonostante il campione ridotto, questo studio evidenzia un beneficio della VNS sulla QoL indipendente dal controllo delle crisi che tenderebbe inoltre a mantenere e migliorare nel tempo tono dell'umore e deficit cognitivi. Naturalmente ulteriori studi saranno necessari per chiarire come la VNS modifichi la rete neuronale nei pazienti affetti da DRE al fine di esercitare un effetto antiepilettico e benefico sui processi cognitivi.

Bibliografia

- 1. Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K, Gaddam A, Schwalb JM, Spanaki-Varelas M. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. 2015. doi:10.1016/j.yebeh.2015.09.031*
- 2. Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. Epilepsy Behav. 2017;66:4-9. doi:10.1016/j.yebeh.2016.10.005*

Poster

***NEUROFISIOLOGIA,
NEUROIMMAGINI,
NEUROPSICOLOGIA***

Neuromodulazione in Ospedale: esempio di un percorso clinico-assistenziale in una paziente con epilessia refrattaria

M. Sacchetti¹, R. Fornaro², E. Crobeddu², G. Incarbone³, A. Montalbetti³, M. Mongiovetti⁴, C. Cossandi²

¹SSVDO Psicologia Clinica, ASO Novara

²SCDO Neurochirurgia, ASO Novara

³Dipartimento Scienze cliniche e chirurgiche e pediatriche, Università degli studi di Pavia

⁴SCDO Neurologia, Ospedale degli Infermi, Biella

A partire da metà del 2021, è stato istituito presso l'ASO Di Novara il primo centro italiano di Neuromodulazione avanzata per pazienti affetti da patologie neurologiche e/o sistemiche. Nello specifico si vuole ottimizzare la presa in carico dei pazienti nelle fasi di terapia, al fine di garantire la continuità dell'assistenza, in coerenza con le linee guida basate sulle prove di efficacia. Viene presentato in chiave neuropsicologica e di telemedicina, l'intero percorso che ha portato al primo intervento, effettuato presso il nostro centro di neuromodulazione, per epilessia refrattaria con trattamento terapeutico di stimolazione del nervo vagale.

Paziente di 46 anni, donna, affetta da epilessia farmaco-resistente, con indicazione alla terapia di neuromodulazione (VNS). Viene concordato un colloquio multidisciplinare. Segue un Assessment neuropsicologico ed emotivo, colloqui psicologici per accettazione del device, compliance e una restituzione multiprofessionale. La paziente durante l'intero percorso vien eseguita in modalità telemedicina.

La paziente è stata sottoposta a valutazione neuropsicologica sia nel pre che nel post intervento con un livello cognitivo nella norma in tutte le aree cognitive indagate, e nel follow-up; compliance e accettazione del device in maniera adeguata. Le interviste strutturate in telemedicina hanno permesso una maggiore presa in carico continuativa della paziente stessa.

L'attuazione di un percorso multidisciplinare e l'utilizzo delle nuove tecniche digitali di telemedicina ha permesso l'ottimizzazione della presa in carico del paziente, migliorato i tempi dell'iter diagnostico terapeutico fissando gli standard Aziendali; migliorato gli aspetti informativi e comunicativi e definito i livelli di qualità delle cure prestate.

Bibliografia

1. *Vagus nerve stimulation for patients with refractory epilepsy: Demographic features and neuropsychological outcomes of the VNS Taiwan child neurology society database*. Jeng-Dau Tsai a,b, Rei-Cheng Yang c, Ming-Yuh Chang d, Hueng-Chuen Fan e, Kun-Long Hung f,g, *, on behalf of the, V.N.S. TCNS. *Epilepsy e Behavior* 111 (2020) 107186.
2. *Quality of life and memory after vagus nerve stimulator implantation for epilepsy*. Jeannette McGlone 1, Ivan Valdivia, Marsha Penner, Jaime Williams, R Mark Sadler, David B Clarke. *Can J Neurol Sci* 2008 Jul;35(3):287-96. doi: 10.1017/s0317167100008854.

Analisi spettrale quantitativa dell'EEG nell'epilessia focale del lobo temporale: identificazione di nuovi markers

M.C. Bonacci¹, I. Sammarra², M.E. Caligiuri³, M. Sturniolo², F. Fortunato², A. Giugno², A. Saraceno², P. Veltri¹, A. Gambardella²

¹*Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" Catanzaro*

²*Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" Catanzaro*

³*Centro di Ricerca "Neuroscienze", Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" Catanzaro*

Tramite analisi spettrale quantitativa dell'EEG¹, è possibile individuare potenziali markers per diagnosi e cura dell'epilessia del lobo temporale (TLE). L'ATR (alpha-to-theta ratio), in particolare, potrebbe supportare valutazione e monitoraggio dei pazienti con TLE e tracciato EEG normale all'analisi visiva. L'obiettivo è confrontare i valori di ATR tra pazienti con TLE e soggetti sani.

Sono stati analizzati gli EEG di 13 soggetti (9 TLE, 4 controlli), acquisiti con sistema 10-20 e refertati come nella norma. L'analisi spettrale quantitativa dell'EEG prevedeva il calcolo della densità spettrale di potenza², attraverso il metodo del periodogramma, e tale spettro veniva successivamente suddiviso nelle diverse bande di frequenza: δ (0–4Hz), θ (5–7Hz), α (8–12Hz) e β (13–30Hz)³. Il valore di ATR per ciascun soggetto veniva calcolato come rapporto tra potenza assoluta della banda α e quella della banda θ .

I pazienti con TLE presentavano ATR medio pari a $4,37 \pm 0,16$ (varianza=0,02), mentre i controlli presentavano un ATR medio pari a $44,02 \pm 2,84$ (I pazienti con varianza=8,05). Dall'ulteriore calcolo di ATR per zone cerebrali (anteriore-posteriore-temporale) è risultato che nei controlli i valori del rapporto erano: $44,48756 \pm 4,16$ (anteriore)- $44,43535 \pm 4,21$ (posteriore)- $42,9755 \pm 4,11$ (temporale); nei pazienti con TLE invece erano: $4,338822 \pm 0,12$ (anteriore) - $4,256239 \pm 0,28$ (posteriore) - $4,397076 \pm 0,93$ (temporale).

I diversi valori di ATR ottenuti supportano l'ipotesi che questo marker possa essere cruciale nell'identificazione quantitativa di anomalie EEG anche in presenza di un tracciato normale all'occhio esperto. Attraverso future analisi, potrebbe essere utile anche capire come identificare e predire i cambiamenti dell'attività cerebrale nei pazienti TLE attraverso l'analisi spettrale del qEEG.

Bibliografia

- 1. O. Dressler, G. Schneider, G. Stockmanns and E. F. Kochs; Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies; British Journal of Anaesthesia; September 2004.*
- 2. Steinn Gudmundsson, Thomas Philip Runarsson, Sven Sigurdsson, Gudrun Eiriksdottir, Kristinn Johnsen; Reliability of quantitative EEG features; Clinical Neurophysiology; August 2007.*
- 3. Yvonne Höller, Raffaele Nardone; Quantitative EEG biomarkers for epilepsy and their relation to chemical biomarkers.*

Predizione di mortalità a 30 giorni dall'esordio di stato epilettico dello Status Epilepticus Severity Score (STESS) e dell'Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE)

F. Brigo¹, G. Turcato², S. Lattanzi³, G. Giovannini^{4,5}, N. Orlandi^{4,6}, G. Turchi⁴, S. Meletti^{4,6}

¹Hospital of Merano-Meran (SABES-ASDAA), Department of Neurology, Merano-Meran

²Hospital of Merano-Meran (SABES-ASDAA), Emergency Department, Merano-Meran

³Marche Polytechnic University, Neurological Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Ancona

⁴Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Neurology Department, Modena

⁵University of Modena and Reggio-Emilia, PhD program in Clinical and Experimental Medicine, Modena

⁶University of Modena and Reggio-Emilia, Department of Biomedical, Metabolic, and Neural Sciences, Modena and Reggio-Emilia

Validare l'accuratezza dello STESS¹ e dell'EMSE² nel predire il rischio di morte a 30 giorni dopo stato epilettico (SE) utilizzando un sistema di machine-learning.

Sono stati inclusi Pazienti con SE ricoverati dal 2013 al 2021 all'Ospedale di Modena. È stata eseguita un'analisi con alberi decisionali (decision-tree analysis³) utilizzando la mortalità a 30 giorni come variabile dipendente e i parametri di EMSE e STESS come variabili indipendenti, valutandone l'accuratezza predittiva mediante l'area sotto la receiver operating characteristic curve (AUC ROC) e i rispettivi intervalli di confidenza (CI).

Nell'analisi di STESS sono stati inclusi 711 pazienti, con una mortalità del 28.4% (202/711). Il più forte predittore di mortalità era la semeiologia, seguita dall'età. Lo SE non-convulsivo in coma e l'età ≥ 65 anni erano predittivi della massima mortalità (56.3%), mentre lo SE generalizzato convulsivo e l'età < 65 anni della mortalità più bassa (2.3%). L'albero decisionale poteva predire la mortalità a 30 giorni in maniera accurata nell'87% dei vivi e nel 42.1% dei morti (AUC ROC: 0.726; 95% CI: 0.687-0.765). Nell'analisi di EMSE sono stati inclusi 698 pazienti, con una mortalità del 28.9% (202/698). L'eziologia era il predittore più forte di mortalità, seguito dall'età, dal pattern EEG e dalla comorbidità. L'albero decisionale era in grado di predire la mortalità a 30 giorni in maniera accurata nell'85.7% dei vivi e nel 58.9% dei morti (AUC ROC: 0.782; 95% CI: 0.747-0.816).

Un'analisi basata su metodica di machine-learning dimostra che STESS ed EMSE sono strumenti prognostici affidabili, soprattutto nella predizione della sopravvivenza a 30 giorni (alto valore predittivo negativo); la loro accuratezza nella predizione di mortalità resta bassa e deve essere migliorata.

Bibliografia

1. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006 13;66(11):1736-8.
2. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohrachner A, Novak HF, Höfler J, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Trinka E. Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care*. 2015;22(2):273-82.
3. Turcato G, Zaboli A, Pfeifer N, Maccagnani A, Tenci A, Giudiceandrea A, Zannoni M, Ricci G, Bonora A, Brigo F. Decision tree analysis to predict the risk of intracranial haemorrhage after mild traumatic brain injury in patients taking DOACs. *Am J Emerg Med*. 2021;50:388-393.

Analisi dell'heart rate variability in pazienti affetti da Brain Tumor Related Epilepsy (BTRE)

S. Consoli¹, F. Dono^{1,2}, G. Evangelista¹, C. Corniello¹, S. De Angelis¹, M. Onofri¹, S. Sensi^{1,2}, F. Anzellotti³

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

²Neurologia molecolare, Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

³Centro Epilessie, Ospedale "SS Annunziata", Chieti

I pazienti con tumore cerebrale associato ad epilessia presentano una prognosi più favorevole, sebbene le cause di minore mortalità non siano completamente chiare [1]. In letteratura inoltre sono riportati casi di morte improvvisa correlati a neoplasie cerebrali non diagnosticate [2]. L'analisi dell'heart rate variability (HRV) permette una valutazione del rischio di mortalità per cause cardiovascolari e non-cardiovascolari [3]. L'obiettivo del nostro lavoro è quello di valutare il profilo dell'HRV nei pazienti con epilessia associata a tumore cerebrale primitivo (BTRE).

10 pazienti con BTRE e 5 pazienti con neoplasia cerebrale primitiva non associata ad epilessia (NO-BTRE) sono stati sottoposti ad una registrazione EEG + ECG in stato di veglia della durata di 20 minuti. Sono stati valutati i parametri correlati all'analisi nel dominio del tempo (Media intervalli R-R, SDNN, RMSSD, pNN50), nel dominio della frequenza (VLF, LF, HF, LF/HF) durante il riposo e durante e dopo l'iperpnea. I dati clinici e demografici delle due popolazioni sono stati inoltre valutati.

Il gruppo BTRE ha mostrato un aumento significativo di RMSSD ed HF nella condizione basale ($p=0.05$; $p=0.01$), durante l'iperpnea ($p=0.04$; $p=0.007$) e dopo l'iperpnea ($p=0.04$; $p=0.05$). Tale risultato è indipendente da sesso, età, trattamento anticomiziale in corso, localizzazione e grading di malattia.

I nostri dati evidenziano come i soggetti con BTRE presentano un aumento dell'HRV e del tono vagale. Tale riscontro supporta il ridotto rischio di mortalità per cause cardiovascolari e non cardiovascolari di tale popolazione.

Bibliografia

1. Berendsen S, Varkila M, Kroonen J, et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):700-706. doi:10.1093/neuonc/nov238
2. Matschke J, Tsokos M. Sudden unexpected death due to undiagnosed glioblastoma: report of three cases and review of the literature. *Int J Legal Med.* 2005;119(5):280-284. doi:10.1007/s00414-005-0551-y
3. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2012;53(2):272-282. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03361.x

Analisi di frequenza del segnale EEG intercritico e correlazione clinica in pazienti affetti da encefalopatia con epilessia determinata da mutazione di STXBP1

A. Cossu^{1,6}, F. Darra^{6,7}, F. Furia^{2,3}, B. Dalla Bernardina⁷, G. Rubboli^{2,5}, S. Beniczky^{1,4}, G. Cantalupo^{6,7}, R.S. Møller^{2,3}, E. Gardella^{1,2,3}

¹Department of Clinical neurophysiology, Danish Epilepsy Centre Filadelfia, Dianalund, Denmark

²Department of Clinical genetics and precision medicine, Danish Epilepsy Centre Filadelfia, Dianalund, Denmark

³University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁴Århus University, Århus, Denmark

⁵University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁶Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

⁷Centro di Ricerca per Epilessia in età Pediatrica (CREP), Verona, Italia

Varianti nel gene STXBP1 sono associate a encefalopatia precoce con epilessia (STXBP1-DEE), il cui circuito neurofisiologico è scarsamente conosciuto. Studi EEG nel modello murino hanno ipotizzato una ridotta trasmissione cortico-striatale. In questo studio analizziamo l'EEG di pazienti STXBP1-DEE.

Abbiamo effettuato una analisi EEG qualitativa e quantitativa (q-EEG), valutando la potenza relativa (RP) delle quattro bande di frequenza (alfa, beta, theta, delta) in due gruppi di elettrodi: anteriore (Fp2-Fp1-F4-F3-F7-F8), posteriore (O1-O2-P3-P4-P7-P8). Abbiamo poi effettuato un'analisi di sorgente (AS) centrate sulla RP massima in banda delta (Besa-inc.).

Abbiamo analizzato 25 EEG di 15 pazienti (9 femmine, 6 maschi), età media 8.9 anni (range: 7 mesi-29 anni), che assumevano 1-3 farmaci anticonvulsivi (ASM). La RP del delta anteriore (Δ -RP) era significativamente maggiore delle altre bande (alfa- $p > 0.001$; beta- $p > 0.05$; theta- $p > 0.05$), indipendentemente da età, focolaio epilettogeno e ASM. L'AS mostrava un generatore nella porzione anteriore del nucleo striato, bilateralmente.

La Δ -RP distribuita in 3 gruppi: gr.1 (4 pazienti, età media 9.1 anni) alta Δ -RP e bassa variabilità; gr.2 (6 pz, età media 7.4 anni) Δ -RP bassa e variabilità maggiore; gr.3 (5 pz, età media 11.4 anni) Δ -RP media e variabilità eterogenea. I pazienti nel gr.1 sono averbali, con severa compromissione psicomotoria ed epilessia farmacoresistente, mentre nel gr.2 presentano un'epilessia farmacosensibile, linguaggio presente e impaccio motorio lieve/moderato; il gr.3 ha un fenotipo variabile.

I risultati q-EEG mostrano un eccesso di attività delta predominante anteriormente, con un generatore che suggerisce un circuito patofisiologico striato-frontale nella STXBP1-DEE. La dominanza e scarsa modulazione di tale attività è biomarker di fenotipo severo.

Modulazione dei recettori glutammatergici AMPA come strategia terapeutica per ridurre l'ipereccitabilità ippocampale e i deficit cognitivi in modelli di amiloidosi cerebrale

C. Costa¹, L. Bellingacci¹, A. Leo², A. Mancini¹, A. Megaro¹, M. Tallarico², C. De Caro², A. Tozzi³, M. Di Filippo¹, M. Sciaccaluga¹, E. Russo²

¹Sezione di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Perugia

²Farmacologia Sistemica e Applicata@Università Magna Grecia, Dipartimento di Scienze della Salute, Scuola di Medicina, Università Magna Graecia di Catanzaro

³Sezione di Fisiologia e Biochimica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Perugia

L'alterata funzione dei recettori glutammatergici di tipo AMPA potrebbe essere alla base dell'ipereccitabilità di network e dei fenomeni neurodegenerativi causati dall'accumulo patologico di forme oligomeriche di proteina beta amiloide (A β). Nel nostro lavoro abbiamo voluto indagare se la modulazione dei recettori AMPA fosse in grado contrastare le alterazioni della soglia epilettogena e della plasticità sinaptica ippocampale in modelli di amiloidosi cerebrale.

Gli effetti della modulazione dell'AMPA sull'ipereccitabilità e sui deficit di plasticità sinaptica ippocampale indotti da A β sono stati indagati attraverso registrazioni elettrofisiologiche ex vivo a livello del giro dentato dell'ippocampo, in un modello di amiloidosi in vitro¹. Lo studio è stato quindi traslato in un modello di amiloidosi in vivo, e gli animali sono stati studiati per la suscettibilità alle convulsioni e per le funzioni cognitive.

Abbiamo dimostrato che la modulazione selettiva del recettore AMPA è in grado di ridurre l'ipereccitabilità neuronale e ripristinare i deficit della plasticità sinaptica indotti da A β . Questa modulazione non altera la trasmissione sinaptica fisiologica in vitro, riduce significativamente la suscettibilità alle convulsioni e migliora le prestazioni cognitive ippocampali in vivo.

La modulazione dei recettori AMPA può rappresentare una strategia per ridurre l'ipereccitabilità di network e i deficit di plasticità sinaptica ippocampali indotti dall'accumulo di oligomeri A β .

Bibliografia

1. Costa, C., et al., *Epilepsy, amyloid- β , and D1 dopamine receptors: a possible pathogenetic link?* *Neurobiol Aging*, 2016. 48: p. 161-171.

Caratterizzazione quantitativa del controllo motorio durante cammino nella sindrome di Dravet utilizzando sensori indossabili

M.C. Bisi^{1,2}, R. Di Marco³, F. Ragona⁴, F. Darra⁵, M. Vecchi⁶, S. Masiero^{3,7}, R. Stagni^{1,2}, A. Del Felice^{3,7}

¹Department of Electrical, Electronic and Information Engineering "Guglielmo Marconi" - University of Bologna, Bologna

²Health Sciences and Technologies - Interdepartmental Center for Industrial Research, Ozzano dell'Emilia

³Department of Neuroscience - University of Padova, Padova

⁴Department of Paediatric Neuroscience, Europan Reference Network EpiCARE - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁵Pediatric Neurology - University Hospital of Verona, Verona

⁶Department of Women and Children Health - University of Padova, Padova

⁷Padova Neuroscience Centre - University of Padova, Padova

La sindrome di Dravet (SD) è caratterizzata da deficit cognitivo/comportamentali e progressivo deterioramento del cammino. La caratterizzazione dei parametri del cammino necessita di un metodo di quantificazione efficiente e non invasivo. Obiettivo del lavoro è applicare indici non lineari ottenuti da misure inerziali per descrivere la dinamica del cammino in SD.

Sono stati arruolati 20 soggetti (7M, età 9-33 anni) con SD. Tre unità di misura inerziali indossabili (OPAL, Apdm, USA; Miniwave, Cometa s.r.l., Italia) sono state posizionate sulla 51 vertebra lombare e sulle tibie. Sono state acquisite l'accelerazione 3D e la velocità angolare durante cammino su percorso rettilineo. La cinematica segmentale è stata acquisita mediante stereofotogrammetria (SMART, BTS). L'autonomia funzionale è stata quantificata con la Functional Independence Measure (FIM). Velocità media e larghezza del passo sono state calcolate da dati stereofotogrammetrici. Sono stati calcolati la frequenza fondamentale, il rapporto armonico, l'analisi di ricorrenza e gli indici di entropia multiscala ($\tau=1...6$) lungo gli assi antero-posteriore, medio-laterale e verticale. I risultati sono stati confrontati con un gruppo di controllo (112 soggetti, età 6 e 25 anni).

Tutti gli indici non lineari mostrano una laterazione della ciclicità del centro di massa sul piano sagittale, supportando l'osservazione clinica di marcia atassica. Gli indici in direzione ML sono risultati meno alterati, suggerendo l'efficacia della strategia compensativa (allargamento base di supporto). Gli indici non lineari correlano con i punteggi funzionali (cioè FIM e velocità). Conclusioni: Le metriche non lineari possono supportare nel follow up del disturbo del cammino in SD.

Bibliografia

1. Di Marco, R.; Hallemans, A.; Bellon, G.; Ragona, F.; Piazza, E.; Granata, T.; Ceulemans, B.; Schoonjans, A.-S.; Van de Walle, P.; Darra, F.; et al. Gait Abnormalities in People with Dravet Syndrome: A Cross-Sectional Multi-Center Study. *Eur J Paediatr Neurol* 2019, 23, 808–818, doi:10.1016/j.ejpn.2019.09.010. Riferimenti
2. Bisi, M.C.; Tamburini, P.; Pacini Panebianco, G.; Stagni, R. Nonlinear Analysis of Human Movement Dynamics Offer New Insights in the Development of Motor Control during Childhood. *J Biomech Eng* 2018, doi:10.1115/1.4040939.
3. Wyers, L.; Di Marco, R.; Zambelli, S.; Masiero, S.; Hallemans, A.; Van de Walle, P.; Desloovere, K.; Del Felice, A. Foot-Floor Contact Pattern in Children and Adults with Dravet Syndrome. *Gait Posture* 2021, 84, 315–320, doi:10.1016/j.gaitpost.2020.12.030.

Fenotipo cognitivo ed analisi di connettività EEG nell'epilessia del lobo temporale ad esordio tardivo (LOTLE)

F. Dono¹, G. Evangelista¹, S. Consoli¹, M. Russo^{1,2}, D. Calisi¹, C. Corniello¹, S. De Angelis¹, L. Marzetti¹, L. Bonanni³, M. Onofri¹, F. Anzellotti⁴

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

²Neurologia molecolare, Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

³Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

⁴Centro Epilessie, Ospedale "SS Annunziata", Chieti

L'epilessia del lobo temporale (TLE) è uno dei tipi più frequenti di epilessia negli anziani. In questo contesto, si possono identificare due gruppi principali: coloro che presentano una lunga storia di epilessia (long-lasting TLE, LLTLE) e coloro che hanno sviluppato l'epilessia de novo in età anziana (late-onset TLE, LOTLE). Nonostante la maggior parte della letteratura identifichi la demenza come causa di LOTLE, non è ben chiaro quale possa essere lo specifico fenotipo cognitivo, il profilo dei biomarcatori neurodegenerativi del liquido cerebrospinale (CSF) e le caratteristiche di connettività EEG nei pazienti con LOTLE.

Sono stati arruolati 25 pazienti con LOTLE e 25 con LLTE abbinati per sesso, età e frequenza delle crisi e sottoposti a valutazione neuropsicologica, dei biomarcatori neurodegenerativi del CSF (A β 42, fosfo-tau e tau totale classificati attraverso il sistema A/T/(N)) ed EEG a riposo a 64 canali. La Coherence, misurata come weighted phase-lag-index (PLI), weighted PLI (wPLI) e parte immaginaria (ImCoh), è stata impiegata per l'analisi della connettività funzionale (FC).

Rispetto al gruppo LLTLE, i pazienti LOTLE hanno mostrato una maggiore compromissione a carico dei domini di memoria di lavoro, linguaggio e funzioni attentive. I biomarcatori neurodegenerativi del CSF erano normali in tutti i pazienti ad eccezione di tre soggetti (1.A+, 2.A+, 3.T+). Nel gruppo LOTLE, l'analisi FC ha mostrato un aumento della whole brain connectivity in banda alfa, con una connettività significativamente maggiore nelle regioni frontoparietali.

I pazienti con LOTLE presentano un peculiare profilo neuropsicologico e di FC correlabile ad un possibile processo neurodegenerativo sottostante.

Bibliografia

1. Romoli M, Sen A, Parnetti L, Calabresi P, Costa C. Amyloid- β : a potential link between epilepsy and cognitive decline. *Nat Rev Neurol.* 2021 Aug;17(8):469-485. doi: 10.1038/s41582-021-00505-9. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34117482. *Riferimenti*
2. Tombini M, Assenza G, Ricci L, et al. Temporal Lobe Epilepsy and Alzheimer's Disease: From Preclinical to Clinical Evidence of a Strong Association. *J Alzheimers Dis Rep.* 2021;5(1):243-261. Published 2021 Apr 6. doi:10.3233/ADR-200286
3. Costa C, Romoli M, Liguori C, Farotti L, Eusebi P, Bedetti C, Siliquini S, Cesarini EN, Romigi A, Mercuri NB, Parnetti L, Calabresi P. Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology. *Neurobiol Aging.* 2019 Jan;73:61-67. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.006. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30317034.

Riconfigurazione dinamica dei network a riposo e funzionamento cognitivo nell'epilessia del lobo temporale: uno studio di EEG ad alta densità

G.M. Duma^{1,2}, A. Danieli¹, M. Baggio¹, A. Vettorel¹, G.Mento^{3,4}, P. Bonanni¹

¹IRCCS E. Medea Scientific Institute, Epilepsy Unit, Conegliano - Treviso, Italy

²Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix-Marseille Université, Marseille, France

³Department of General Psychology, University of Padova, Padova, Italy

⁴Padova Neuroscience Center (PNC), University of Padova, Padova, Italy

L'epilessia del lobo temporale (ELT) è oggi considerata un disturbo del network con ripercussioni su diversi domini cognitivi. In questo lavoro abbiamo studiato le differenze nella riconfigurazione dinamica dei network (resting state network; RSN) tra pazienti con ELT unilaterale ed un gruppo di controllo sano, concentrandoci su due indici di connettività: flessibilità e integrazione. Per la prima volta questi indici sono stati calcolati a partire dalla connettività funzionale della sorgente dell'elettroencefalografia ad alta densità'.

I risultati mostrano che i pazienti con ELT sono caratterizzati da una minore flessibilità dei RSN di controllo cognitivo, default mode ed attentivo dorsale. Tale differenza si esprime massimamente nelle bande delta, theta e alfa. Tuttavia, i pazienti con ELT mostrano valori più elevati di integrazione nella maggior parte dei RSN, specialmente nelle bande delta, theta e gamma.

E' stato osservato che nei pazienti con ELT valori di integrazione più elevati nella banda delta, dei RSN di controllo, attentivo dorsale e visivo, sono correlati ad una minore prestazione dell'attenzione visiva e delle funzioni esecutive. Inoltre, un maggiore indice di integrazione nella banda gamma del network di controllo, somatomotorio e temporoparietale e' correlato a prestazioni inferiori nella memoria a lungo termine. Questi risultati suggeriscono che i pazienti con TLE mostrano una riconfigurazione dei network alterata, con una minore flessibilità nelle aree cerebrali legate al controllo cognitivo e all'attenzione, insieme ad una eccessiva comunicazione inter-network (indice di integrazione).

La relazione tra integrazione e funzionamento cognitivo fornisce inoltre un potenziale marker neurale alla base del fragile profilo neuropsicologico.

Un inconsueto pattern EEG nel contesto di eclampsia complicata da RCVS

M. Fanella¹, F. Marinelli¹, D. Lavorato¹, V. Valli Fiore¹, L. Friello², V. Mistretta³, M. Lauretti³, F. Apponi², R. De Simone¹

¹UOC Neurologia, ASL Frosinone

²UOC Anestesia e Rianimazione, ASL Frosinone Polo B

³UOC Ginecologia ed Ostetricia, ASL Frosinone

L'eclampsia si caratterizza clinicamente per l'insorgenza inaspettata di crisi epilettiche e/o di un'alterazione dello stato di coscienza durante la gravidanza o il post-partum in pazienti con segni e sintomi di preclampsia. L'incidenza è decisamente maggiore nei paesi a basso reddito rispetto ai paesi ad alto reddito (0.1-0.8% vs 4-5 casi/10,000 gravidanze). Uno dei quadri neuroradiologici che complica l'eclampsia è la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS). Non esiste un quadro EEG specifico associato a tale condizione e i dati della letteratura sono limitati a pochi casi. Vi presentiamo un inconsueto pattern EEG in una giovane donna della Costa d'Avorio con RCVS associata ad eclampsia.

Caso clinico: Donna di 21 anni primipara, alla 26esima settimana di gestazione comparsa di cefalea ingravescente e crisi focali con evoluzione tonico-clonica bilaterale subentranti seguite da ipostenia degli arti di destra e depressione dello stato di vigilanza fino al coma. Riscontro agli esami ematochimici di quadro compatibile con HELLP syndrome (emolisi, elevati enzimi epatici, piastrinopenia). Evidenza alla TC cranio di edema cerebrale diffuso prevalente in ambito emisferico sinistro e posteriormente suggestivo di RCVS (in programma RMN encefalo). Contestualmente riscontro all'EEG di un'attività intermittente a tipo FIRDA (Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity). Iniziata terapia con solfato di magnesio, levetiracetam e mannitolo si è assistito ad un progressivo miglioramento del quadro elettroclinico.

L'eclampsia rappresenta una condizione rara e potenzialmente mortale che può complicarsi con una RCVS. La presenza all'EEG di un'attività intermittente a tipo FIRDA potrebbe rappresentare uno dei pattern suggestivi di tale sindrome.

Bibliografia

1. Seizures in pregnancy: Epilepsy, eclampsia, and stroke. Laura A., et al. *Seminars in Perinatology* 37 (2013) 207-224
2. EEG Findings in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Murray K., et al. *Clinical EEG and Neuroscience* 50 (2019) 366-369
3. Comparison of cerebral magnetic resonance and electroencephalogram findings in pre-eclamptic and eclamptic women. Osmanagaoglu MA., et al. *Australian and Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 45 (2005) 384-390
4. Electrographic patterns in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome and seizures. Kamiya-Matsuoka C., et al., *Journal of the Neurological Sciences* 375 (2017) 294-298
5. Seizure outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome and correlations with electroencephalographic changes. Sga Z et al., *Epilepsy & Behavior* 48 (2015) 70-74

Effetti clinici ed elettroencefalografici di cannabidiolo altamente purificato in un paziente con diagnosi di disturbi dello spettro autistico ed encefalopatia Lennox-Gastaut like

C. Liguori^{1,2}, C. Calvello², F. Placidi^{1,2}, F. Izzi¹, N.B. Mercuri^{1,3}

¹Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia, UOC Neurologia, Policlinico Tor Vergata

²Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

³IRCSS Santa Lucia, Roma

L'approvaione del cannabidiolo altamente purificato (GW Pharmaceutical plc ©) – CBD - come potenziale trattamento per forme di epilessia farmacoresistenti nel contesto di encefalopatie epilettiche è recente¹. I pazienti con disturbi dello spettro autistico (DSA) possono presentare un'alterazione del sistema endocannabinoide e, spesso, l'epilessia in comorbidità (20-30%)². L'efficacia del CBD in pazienti affetti da DSA è stata ipotizzata in considerazione di uno studio preclinico su modello murino che ha evidenziato una riduzione delle crisi epilettiche e dei disturbi comportamentali dopo trattamento³.

Caso clinico

LP, 15 anni, affetto da DSA diagnosticato all'età di 4 anni. A 15 anni diganosi di epilessia che nel corso del tempo acquisiva le caratteristiche di farmacoresistenza, si presentava con crisi a semeiologia diversificata, con tracciato EEGrafico progressivamente in peggioramento per rallentamento dell'attività di fondo e comparsa di grafoelementi parossistici biemisferici, per cui veniva impostata terapia anticrisi con associazioni di acido valproico, carbamazepina, clobazam, lamotrigina, perampanel, brivaracetam. Si assisteva inoltre al peggioramento del quadro clinico con perdita dei progressi cognitivi acquisiti, aumento delle stereotipie e riduzione dell'interazione sociale. Si veniva a configurare un quadro a tipo Lennox-Gastaut like. Veniva pertanto intrapresa terapia con CBD altamente purificato, in associazione a carbamazepina e acido valproico, con progressivo miglioramento del tracciato EEGrafico, buon controllo delle crisi e miglioramento dei disturbi comportamentali.

Nei pazienti con DSA è importante trattare adeguatamente l'epilessia in comorbidità², per un miglioramento delle performance cognitive e comportamentali. In questa esperienza clinica, il CBD altamente purificato ha influito positivamente sul quadro clinico-epilettico³.

Bibliografia

1. Hussain S, Sankar R. Pharmacologic treatment of intractable epilepsy in children: a syndromebased approach. *Semin Pediatr Neurol.* 2011
2. Zamberletti E, Gabaglio M, Parolaro D. The endocannabinoid system and autism spectrum disorders: insights from animal models. *Int J Mol Sci* 2017;18.
3. Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, Westenbroek RE. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017

Efficacia della riabilitazione neuropsicologica a distanza in pazienti con epilessia e disturbi cognitivi: uno studio retrospettivo su 5 pazienti

A. Maialetti¹, M. Maschio¹, T. Koudriatseva², E. Galiè², D. Giannarelli³

¹Centro epilessia tumorale, UOSD Neuroncologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS IFO, Roma

²UOSD Neuroncologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS IFO, Roma

³Unità di Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS IFO, Roma

La riabilitazione neuropsicologica rappresenta l'unico strumento in grado di migliorare le prestazioni dei pazienti epilettici con disturbi cognitivi¹⁻². L'emergenza sanitaria Covid 19 ha imposto un rigido distanziamento, limitando l'accesso di questi pazienti ai servizi di riabilitazione. La telemedicina potrebbe rappresentare un mezzo per continuare a garantire le cure necessarie in sicurezza. Lo scopo dello studio è valutare retrospettivamente l'efficacia di un trattamento di riabilitazione neuropsicologica a distanza, in pazienti epilettici con disturbi cognitivi.

Sono state analizzate le cartelle dei pazienti afferenti al Centro epilessia dell'Istituto tumori Regina Elena di Roma, da Giugno 2020 a Maggio 2021, sottoposti a sedute settimanali di riabilitazione neuropsicologica su piattaforma digitale (DNMLab)³ per tre mesi. Ciascuna cartella includeva esame neurologico e neuropsicologico pre e post trattamento.

5 pazienti (4 F; età media 54 anni; range: 41-60): 1 meningioma, 2 metastasi cerebrali, 1 emorragia cerebrale, 1 angioma cavernoso. Al basale tutti i pazienti avevano: esame neurologico alterato, crisi epilettiche focali (3 con disturbo di coscienza, 2 senza) in terapia farmacologica e deficit cognitivi multipli. Dopo tre mesi di teleriabilitazione abbiamo osservato un miglioramento significativo nella memoria verbale e visuo-spaziale (Parole di Rey richiamo differito, $p=0,01$; figura di Rey richiamo immediato, $p<0,0001$ e differito, $p<0,0001$) e nella funzionalità esecutiva (Torre di Londra, $p=0,05$).

La teleriabilitazione si è rivelata uno strumento utile a superare le distanze e i limiti imposti dalla pandemia, producendo miglioramenti significativi nelle prestazioni cognitive e consentendo ai pazienti di mantenere il rapporto con la propria équipe terapeutica.

Bibliografia

1. HB Newton, M Maschio. *Epilepsy and Brain tumors*. 1st ed. United Kingdom: Elsevier; 2015:1-8.
2. Maialetti A, Maschio M, Zarabla A, Polimadei C, Papa E, Villani V, Giannarelli D. Multimodal pathway for brain tumor-related epilepsy patients: Observational study. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jun;141(6):450-462
3. Digital Narrative Medicine (DNM). *La Piattaforma Digitale per L'applicazione della Medicina Narrativa Nella Pratica Clinica*. Available online: <http://digitalnarrativemedicine.com/it/>

Stato di male epilettico non convulsivo focale in una paziente con encefalopatia epatica

E. Mannini¹, F. Misirocchi¹, S. Lazzari¹, V. Tontini¹, L. Zinno², I. Florindo²

¹*U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma*

²*U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Ospedale Maggiore di Parma Parma*

Lo stato di male epilettico non convulsivo (NCSE) è una rara complicanza dell'encefalopatia epatica (HE) e dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti che non rispondono al trattamento empirico¹. Recentemente è stato dimostrato che, diversamente dall' insufficienza epatica lieve, la cirrosi è associata a maggior rischio di SE; inoltre eventi acuti di HE si correlano a significativo incremento della probabilità di sviluppare SE nei successivi sei mesi. Sono stati anche descritti rari casi di pazienti con HE che presentavano anomalie epilettiformi focali all' EEG e correlato clinico consensuale (episodi simil-stroke, deviazione oculare, emiplegia unilaterale) in assenza di alterazioni neuroradiologiche.

Caso clinico.

La paziente giungeva in PS per due crisi epilettiche bilaterali tonico cloniche in un quadro di epatopatia cirrotica su base esotossica ed ascite scompensata. Alla valutazione neurologica presentava crisi ripetute con deviazione preferenziale dello sguardo e del capo verso destra a consapevolezza conservata, con correlato EEG di stato epilettico non convulsivo focale temporale posteriore destro, non responsivo alla terapia di prima linea. La RM encefalo e l'esame del LCR hanno escluso cause strutturali, infettive o autoimmuni. E' stata intrapresa una terapia con Lacosamide e Levetiracetam con risoluzione dello stato epilettico.

Il caso rappresenta un esempio di stato epilettico non convulsivo focale in corso di encefalopatia epatica e cirrosi. L' assenza di franche manifestazioni motorie può rendere difficile il riconoscimento di tale condizione rispetto al quadro encefalopatico, ma diagnosi e terapia precoce possono evitare l'instaurarsi di danni neuronali irreversibili.

Bibliografia

1. *Nguyen A, Butt MA, Upadhyay S, Sheikh BA, Shekhar R. Non-convulsive status epilepticus in hepatic encephalopathy: a case series and review of the literature. EJCRIM 2022;9; doi:10.12890/2022_003179*
2. *Annoni JM, Giostra E, Goumaz M, Slosman D, Hadengue A, Mentha G. Focal hepatic encephalopathy with status epilepticus: incomplete recovery after hepatic transplantation. Dig Dis Sci. 1997 Apr;42(4):792-5. doi: 10.1023/a:1018868231479.*
3. *Badshah MB, Riaz H, Aslam S, Badshah MB, Korsten MA, Munir MB. Complex partial non-convulsive status epilepticus masquerading as hepatic encephalopathy: a case report. J Med Case Rep. 2012 Dec 17;6:422. doi: 10.1186/1752-1947-6-422. PMID: 23244300*

Update: Embodied Cognition in soggetti affetti da epilessia focale del lobo temporale mesiale e sclerosi ippocampale

I. Martino¹, I. Sammarra¹, A. Giugno¹, F. Fortunato¹, R. Dalla Volta², A. Labate³, A. Gambardella¹

¹Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

²Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

³Unità di Neurologia, Dipartimento BIOMORF, Università di Messina

Valutare l'“embodied cognition”¹ nell'elaborazione degli oggetti manipolabili e dei corrispondenti nomi nei pazienti con epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE).

26 pazienti MTLE, di cui 9 aventi sclerosi ippocampale (HS), e 25 controlli, distribuiti per età e sesso, sottoposti ad RM 3T e valutazione neuropsicologica, dovevano discernere stimoli rappresentanti oggetti reali². Tali stimoli (metà concerneva oggetti manipolabili), corrispondevano a 40 nomi, 40 immagini indicanti oggetti naturali, 40 pseudonomi, 40 immagini distorte. Sono stati calcolati il valore medio dei tempi di reazione (RTs) e del numero degli errori per le variabili “Manipolabilità” e “Tipo di Stimolo”, effettuando l'ANOVA a misure ripetute.

I controlli mostravano RTs ritardati per oggetti manipolabili (nomi:597±109ms; immagini:616±98ms) comparati ai non manipolabili (nomi:574±108ms; immagini:557±111ms). I pazienti con MTLE e RM negativa presentavano RTs di nomi (manipolabili:516±95ms; non manipolabili:489±100ms) ed immagini (manipolabili:567±95ms; non manipolabili:500±94ms) simili ai controlli. Il gruppo MTLE-HS mostrava RTs ridotti per nomi di oggetti manipolabili (486±83ms) rispetto ai non manipolabili (492±83ms) ed alle immagini (manipolabili:565±73ms; non manipolabili:493±72ms). Gli errori erano maggiori nel gruppo MTLE-HS (4.4±4.8) rispetto a quello MTLE-RM negativa (3.2±3.4). In entrambi i gruppi con MTLE, l'ANOVA mostrava un effetto sulla variabile manipolabilità ed una significativa interazione fra manipolabilità e tipo di stimolo. Nei MTLE-HS i test post hoc mostravano valori sovrapponibili tra risposte riferite a nomi di oggetti manipolabili e non manipolabili (p=1.00).

Il gruppo MTLE-HS non presenta il tipico allungamento dei RTs nel discernimento dei nomi di oggetti manipolabili fornendo risposte meno accurate, dimostrando un'alterazione dell'embodied cognition.

Bibliografia

1. Buccino G, Colage'I, Gobbi N, Nicola G, Bonaccorso G. Grounding Meaning in Experience: A Broad Perspective on Embodied Language. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016; 69:69-78.
2. Buccino G, Dalla Volta R, Arabia G, Morelli M, Chiriaco C, Lupo A, Silipo F, Quattrone A. Processing graspable object images and their nouns is impaired in Parkinson's disease patients. *Cortex*, 2017; 100:32-39.

Diffusione e utilizzo dell'EEG ad alta densità in Italia: risultati di una survey nazionale

B. Nucera¹, M. Perulli², L. Alvisi³, F. Bisulli³, L. Canafoglia⁴, G. Cantalupo⁵, E. Ferlazzo⁶, A. Granvillano⁷, O. Mecarelli⁸, S. Meletti⁹, G. Stigaro¹⁰, E. Tartara¹², G. Assenza¹²; Commissione LICE epilessia e tecniche neurofisiologiche

¹Dipartimento di Neurologia, Ospedale Franz Tappeiner, Merano (BZ)

²Dipartimento di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

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

⁴Dip. Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁵Neuropsichiatria Infantile, Università di Verona

⁶Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

⁷UOC Neurologia/ Stroke Unit, ASST Melegnano e Martesana, Milano

⁸Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università Sapienza, Roma

⁹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

¹⁰Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" Novara

¹¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

¹²Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

L'EEG ad alta densità (hdEEG) è uno strumento attualmente utilizzato per lo studio di network delle epilessie e delle sue comorbidità¹, oltre che nel percorso pre-chirurgico delle epilessie². L'obiettivo della survey nazionale è stato quello di valutarne la diffusione nei centri epilessia italiani.

È stata distribuita a tutti gli iscritti LICE e SINC una survey di 16 items e 15 addizionali per i centri dotati di hdEEG. I dati analizzati con tecniche di statistica descrittiva.

104 risposte da 86 centri, di cui 81.6% provenienza Centro-Nord. Il 28% dei rispondenti è già in possesso dell'hdEEG. L'obiettivo dell'acquisizione è stato per il 46.9% caratterizzazione focus epilettogeno nell'iter pre-chirurgico e per il 28% attività scientifica. L'ostacolo maggiore invece è risultato essere nel 34% correlato a risorse economiche, nel 25% di acquisizione di personale dedicato e 9.4% nel reperire expertise. Questi ultimi risultano anche le problematiche che ne limitano lo sfruttamento rispettivamente per 45.2% e 25.8%. La fascia d'età d'utilizzo è adulta per l'81.3%. Il 53.1% dei centri possiede cuffie a 64 elettrodi e 37.5% ha un amplificatore a 128. L'analisi dei dati è eseguita nel 71.9% nel sito di registrazione con l'utilizzo di script personalizzati nel 46.2%. Il 26.7% dei rispondenti ha già pubblicato dati hdEEG raccolti presso il centro, l'84.4% sarebbe disponibile a partecipare a studi multicentrici e il 53.1% a mettere a disposizione expertise di preprocessing/analisi dei dati.

Mancanza di personale dedicato ed expertise risultano i maggiori ostacoli nell'acquisizione ed utilizzo dell'hdEEG in Italia.

Bibliografia

1. Carboni M, Rubega M, Iannotti GR, et al. The network integration of epileptic activity in relation to surgical outcome. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(12):2193-2202. doi:10.1016/j.clinph.2019.09.006
2. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain.* 2011;134(10):2887-2897. doi:10.1093/brain/awr243

Effetti collaterali psichiatrici e comportamentali associati a terapia con perampanel in pazienti con epilessia del lobo temporale

A. Pascarella^{1,2}, A. Mammì^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, V. Bova², S. Neri^{1,2}, A. Labate³, G. Mastroianni^{1,2}, C. Lo Bianco^{1,2}, V. Cianci², U. Aguglia^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

²Centro Regionale per l'Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

³Unità di Neurologia, Dipartimento di BIOMORF, Università di Messina, Messina

Effetti avversi psichiatrici/comportamentali sono comunemente associati all'assunzione di farmaci antiepilettici, soprattutto in pazienti con epilessia farmaco-resistente ed epilessia del lobo temporale (ELT) [1]. Scopo del presente studio è valutare incidenza e gravità degli effetti collaterali psichiatrici/comportamentali associati all'assunzione di perampanel (PER) in pazienti con ELT rispetto ad altre epilessie focali (EF).

In questo studio prospettico ossevazionale sono stati arruolati adulti con EF farmaco-resistente che iniziavano terapia con PER. Incidenza e gravità dei disturbi psichiatrici/comportamentali sono stati valutati tramite il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire all'inizio della terapia e dopo 12 settimane; venivano considerati come associati a PER i disturbi de novo o peggiorati dopo la sua introduzione.

Sono stati arruolati 66 soggetti (39 con ELT, 27 con altre EF). Ventotto (42,4%) soggetti (19/39, 48.7% con TLE e 9/27, 33.3% con altre EF) presentavano disturbi psichiatrici in farmacoterapia al baseline. Dopo 12 settimane, 7 pazienti (10,6%; 6/7 con ELT) avevano sospeso PER per effetti avversi (2 di tipo psichiatrico/comportamentale). Tredici (19.7%) pazienti hanno mostrato effetti avversi psichiatrico/comportamentali, con incidenza sovrapponibile tra soggetti con ELT (8/39, 20.5%) e altre EF (5/27, 18.5%; $p=0.95$). L'effetto avverso più comune era l' "irritabilità" in entrambi i gruppi.

Effetti avversi psichiatrici/comportamentali dopo assunzione di PER sono stati rilevati nel 19,7% dei pazienti, in accordo con i dati di letteratura [2,3], senza differenze di incidenza e gravità tra soggetti con ELT e altre EF.

Bibliografia

1. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* (2017) 76:24-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
2. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia.* (2013) 54:117-25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x
3. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, Williams B, Zhou S, Fain R, et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia.* (2015) 56:1252-63. doi: 10.1111/epi.13054.

Presente e futuro dell'hdEEG nei centri epilessia italiani: una survey nazionale

M. Perulli¹, B. Nucera², L. Alvisi³, F. Bisulli³, L. Canafoglia⁴, G. Cantalupo⁵, E. Ferlazzo⁶, A. Granvillano⁷, O. Mecarelli⁸, S. Meletti⁹, G. Strigaro¹⁰, E. Tartara¹¹, G. Assenza¹²; Commissione LICE epilessia e tecniche neurofisiologiche

¹Dipartimento di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Divisione di Neurologia, Ospedale di Merano, Merano

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

⁴Dip. Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁵Neuropsichiatria Infantile, Università di Verona

⁶Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

⁷UOC Neurologia/ Stroke Unit, ASST Melegnano e Martesana, Milano

⁸già Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università Sapienza, Roma

⁹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

¹⁰Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

¹¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

¹²Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

L'EEG ad alta densità (hdEEG) è uno strumento consolidato nello studio pre-chirurgico delle epilessie¹ e permette lo studio di network delle epilessie e delle sue comorbidità². L'obiettivo della survey nazionale è di valutare la diffusione dell'hdEEG nei centri epilessia italiani e il livello di interesse e conoscenza nei suoi confronti per guidare la produzione di contenuti formativi e l'organizzazione di studi multicentrici.

È stata distribuita a tutti gli iscritti LICE e SINC una survey online di 16 items e 15 addizionali per i centri dotati di hdEEG. I dati sono stati analizzati con tecniche di statistica descrittiva.

Sono state raccolte 104 risposte da 86 centri distribuiti in 18 regioni diverse. Il 48% dei centri disponeva di RM a 3T, il 41% di PET, il 28% di fMRI e il 28% di hdEEG. In una scala da 1 a 10, il livello di conoscenze su hdEEG era giudicato 5 (IQR 3-7) e l'utilità di iniziative formative al riguardo 9 (IQR 7.75-10). La maggior parte lo ritiene utile sia per fini clinici che di ricerca e prevede che sarà utilizzato in centri di terzo livello, anche nella routine. Solo il 26.7% di chi ha un hdEEG ha già pubblicato dei dati. La diffusione è limitata da difficoltà nel reperire expertise e personale dedicato (55%) più che la strumentazione (28.1%).

C'è grande interesse verso l'hdEEG in Italia sia in termini di contenuti formativi che di condivisione di expertise e strumentazione a fini clinici e di ricerca.

Bibliografia

1. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. 2011;134(10):2887-2897. doi:10.1093/brain/awr243
2. Carboni M, Rubega M, Iannotti GR, et al. The network integration of epileptic activity in relation to surgical outcome. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(12):2193-2202. doi:10.1016/j.clinph.2019.09.006

TC Perfusionale nella diagnosi differenziale tra ictus ischemico acuto e stato epilettico focale: un caso clinico e revisione di letteratura

E. Pronello¹, G. Strigarò¹, L. Paciolla¹, E. Migazzo², T. Fleetwood¹, R. Tarletti¹, C. Varrasi¹, R. Cantello¹

¹Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

²Neuroradiologia, A.O.U. "Maggiore della Carità, Novara

La comparsa improvvisa di un deficit neurologico focale impone l'esecuzione di esami neuroradiologici in DEA per una tempestiva eleggibilità alla terapia trombolitica/endovascolare nel caso di ictus ischemico acuto. In questo contesto, la TC perfusionale (PCT) può avere un ruolo importante nella diagnosi differenziale tra ictus ischemico acuto e stato epilettico focale.

Presentiamo il caso di un uomo di 76 anni con riferita insorgenza acuta di disturbo dell'eloquio e impaccio motorio degli arti di destra, noto per un pregresso modesto stroke ischemico parietale sinistro. Sono stati eseguiti in urgenza TC encefalo e angioTC nel sospetto di nuovo evento cerebrovascolare acuto. Lo studio con PCT ha valutato il "tempo medio di transito" (MTT), il "flusso ematico cerebrale" (CBF) e il volume ematico cerebrale.

TC encefalo e angioTC hanno escluso nuove lesioni cerebrali e occlusioni vascolari. Il completamento con PCT ha invece documentato una riduzione del MTT ed un incremento del CBF in sede temporo-parieto-occipitale sinistra come da iperperfusione delle aree coinvolte, reperto che esclude un evento ischemico acuto. Un successivo video-EEG ha documentato afasia e la comparsa di movimenti ritmici della parete addominale associati ad attività theta-delta ritmica continua in sede parieto-temporale sinistra. Pertanto sono stati somministrati benzodiazepine, levetiracetam e fenitoina ev. come terapia di uno stato epilettico focale, con beneficio.

La PCT è una metodica rapida che, in regime di urgenza, può aggiungere importanti informazioni per una corretta diagnosi differenziale dei deficit neurologici focali ad esordio acuto, anche quando dovuti ad uno stato epilettico focale.

Bibliografia

- 1. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, Guzman L, Sarria S, Salas-Puig X, Toledo M, Rovira À. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019 Jul;60(7):1317-1324.*
- 2. Guggler JJ, Llinas RH, Kaplan PW. The role of CT perfusion in the evaluation of seizures, the post-ictal state, and status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2020 Jan;159:106256.*
- 3. Manganotti P, Furlanis G, Ajčević M, Polverino P, Caruso P, Ridolfi M, Pozzi-Mucelli RA, Cova MA, Naccarato M. CT perfusion and EEG patterns in patients with acute isolated aphasia in seizure-related stroke mimics. *Seizure*. 2019 Oct;71:110-115.*

Crisi ed epilessia ad esordio tardivo: caratteristiche elettro-cliniche suggestive di eziologia autoimmune

E.M. Salamone, A. Morano, E. Cerulli Irelli, B. Orlando, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università 'La Sapienza' di Roma

L'epilessia a esordio tardivo (LOE) ha recentemente assunto grande rilevanza, tuttavia l'eziologia resta sconosciuta nel 20-30% dei casi (LOE of Unknown origin, LOEU). Una proporzione non trascurabile di questi potrebbe essere rappresentata dai pazienti con crisi secondarie a encefalite autoimmune (AE), condizione trattabile e potenzialmente reversibile. Lo studio si propone di identificare caratteristiche elettro-cliniche suggestive di eziologia disimmune delle crisi a esordio tardivo.

Dai 232 pazienti > 55 anni sottoposti a EEG delle 24h (AEEG) tra 2008 e 2021, sono state estrapolate due coorti: LOEUO (n=26) e AE (n=21). Sono stati revisionati caratteristiche generali, semeiologia critica e reperti AEEG: su questi ultimi (crisi registrate, distribuzione e variazioni circadiane delle anomalie intercritiche - IEDs) è stato elaborato uno specifico indice.

I due gruppi sono comparabili per caratteristiche demografiche, tipo e origine delle crisi; tuttavia le manifestazioni critiche autonome sono significativamente più frequenti negli AE ($p < 0,001$), specie la piloerezione ($p < 0,001$). I pazienti AE presentano un numero più alto di crisi registrate ($p = 0,009$), una più frequente distribuzione bitemporale delle IEDs e una loro maggiore attivazione in sonno ($p = 0,02$). La curva ROC basata sull'EEG index ha un'AUC dell'85% nell'identificare AE.

Sebbene il lobo temporale apparentemente rappresenti il bersaglio tanto della LOEUO quanto della AE, i pazienti AE hanno crisi più tumultuose e con frequenti manifestazioni autonome. La bilateralità delle IEDs negli AE suggerisce un coinvolgimento bitemporale, indipendentemente dai dati di neuroimaging. L'AEEG si dimostra uno strumento diagnostico insostituibile e consente lo studio del potenziale effetto facilitatorio del sonno.

Bibliografia

1. Arjune Sen, Nathalie Jette, Masud Husain, Josemir W Sander, "Epilepsy in older people", *The Lancet*, Volume 395, Issue 10225, 2020, Pages 735-748, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33064-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33064-8).
- A. Morano et al., "Seizures in autoimmune encephalitis: Findings from an EEG pooled analysis," *Seizure*, vol. 83, no. October, pp. 160-168, 2020, doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.01
2. M. A. A. M. De Bruijn et al., "Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis," *Neurology*, vol. 92, no. 19, pp. E2185-E2196, 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000007475.

Progetto VaNIT - Valutazione Neuropsicologica Interattiva in Telemedicina

P. Scarpa^{1,4}, P. Perini⁶, S. Basilico¹, S. Passoni¹, J. Carloni⁵, E.N. Aiello¹², D. Crivelli², F. Pasotti⁹, V.
Peviani², I. Martino¹⁰, M.A. Molinari⁸, A. Muroi¹¹, K. Turner⁷, G. Salvato², M. Gallucci⁴, L. Tassi³, R.
Magni⁵, G. Bottini²

¹SSD Centro di Neuropsicologia Cognitiva, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ²Cognitive, Clinic and Forensic Neuropsychology lab, Neuroscience and Society lab, Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia; ³Centro di Chirurgia per l'Epilessia 'C. Munari', Dipartimento di Neuroscienze, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁴Neuromi; Università degli Studi di Milano Bicocca; ⁵Pragma Engineering s.r.l. - Perugia; ⁶SLOP Scuola Lombarda di Psicoterapia; ⁷Centro Epilessia-NPI, ASST Santi Paolo e Carlo Milano; ⁸Ambulatorio di Neuropsicologia, U.O.Neuropatologia Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense Baggiovara, Modena; ⁹Dipartimento di Riabilitazione ASST Pavia; ¹⁰Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; ¹¹S.C. Neurologia, Azienda Ospedaliero- Universitaria di Cagliari, Cagliari; ¹²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza

L'emergenza COVID-19 ha dato una rapida svolta alla ricerca di soluzioni cliniche quali la telemedicina. La neuropsicologia, componente rilevante nei processi di cura dell'epilessia, si è posta questo problema, poiché l'Itel-MMSE (Metitieri et al., 2001) è attualmente l'unico test di screening cognitivo somministrabile da remoto. Per un iter diagnostico adeguato, è necessaria tuttavia una valutazione più estesa. Un gruppo di neurologi, neuropsicologi e ingegneri ha quindi sviluppato una piattaforma web-based per la diagnosi neuropsicologica clinica online. Gli obiettivi prevedono la standardizzazione dei test e studi diagnostici su pazienti con epilessia. Il team della Valutazione Neuropsicologica Interattiva in Telemedicina (VaNIT) comprende l'Unità Clinica ^{1,6,7,8,9,10,11} (progettazione, sviluppo, somministrazione test); l'Unità Ricerca ^{2,4} (disegno sperimentale, analisi statistica, divulgazione) e l'Unità Sviluppo Software ⁵ (gestione piattaforma). I 29 sub-test sono somministrabili singolarmente in modalità interattiva, per esaminare linguaggio, attenzione, memoria verbale e visuo-spaziale, esplorazione spaziale, funzioni esecutive e logica non-verbale. Campione: adulti normotipici rappresentativi e un gruppo di pazienti con epilessia. Criteri d'inclusione: adulti > 18 anni; lingua italiana; consenso informato. Avendo già eseguito lo studio pilota grazie a una sponsorizzazione LICE, la fase di standardizzazione prevede l'arruolamento di 800 soggetti e un gruppo di pazienti con epilessia da parte del Gruppo di Studio LICE di Neurologia Cognitiva e Neuropsicologia dell'Epilessia dell'adulto.

VaNIT limita la discontinuità assistenziale ponendosi come alternativa alla valutazione ambulatoriale per pazienti con difficoltà motorie o residenti in aree poco collegate. Tale strumento consente progressi nell'ambito della telemedicina rispetto ai metodi diagnostici tradizionali offrendo benefici a livello socio-economico.

Bibliografia

1. Brearly, T. W., Shura, R. D., Martindale, S. L., Lazowski, R. A., Luxton, D. D., Shenal, B. V., & Rowland, J. A. (2017). Neuropsychological Test Administration by Videoconference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 27(2), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9349-1>
2. Chaytor, N. S., Barbosa-Leiker, C., Germine, L. T., Fonseca, L. M., McPherson, S. M., & Tuttle, K. R. (2021). Construct validity, ecological validity and acceptance of self-administered online neuropsychological assessment in adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 35(1), 148–164. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811893>
3. Metitieri, T., Geroldi, C., Pezzini, A., Frisoni, G. B., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2001). The Itel-MMSE: An Italian telephone version of the Mini-Mental State Examination. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 166–167. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200102\)16:2<166::aid-gps290>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200102)16:2<166::aid-gps290>3.0.co;2-m)

Resilienza ed epilessia: impatto sui fattori psicosociali e stigma

M. Tombini^{1,2}, F. Narducci^{1,2}, J. Lanzone³, L. Ricci^{1,2}, L. Quintiliani⁴, M. Boscarino^{1,2}, B. Sancetta^{1,2}, C. Vico^{1,2}, V. Di Lazzaro^{1,2}, G. Assenza^{1,2}

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

²Unità di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

³Dipartimento di Neuroriabilitazione, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Milano

⁴Psicologia Clinica, Università Campus Bio-Medico, Roma

La resilienza è definita come “un processo dinamico che comprende un adattamento positivo nel contesto di avversità significative”. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare, tramite una scala dedicata, la resilienza in un gruppo di persone con epilessia (PCE) e il suo impatto sui fattori psicosociali, in particolare la presenza di sentimenti di stigmatizzazione.

Abbiamo arruolato consecutivamente 204 PCE di età adulta. I soggetti hanno completato la Scala di Resilienza (SR)¹⁻² e i questionari Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) e QOLIE-31 (Q31) per la valutazione dei sintomi depressivi, ansia e qualità della vita. Infine, 57 pazienti di questo gruppo hanno compilato lo Stigma Scale of Epilepsy (SSE) e Jacoby's Stigma Scale (JSS) per la valutazione dello stigma associato all'epilessia. Abbiamo, quindi, correlato i valori della SR con tutti gli aspetti psicosociali, in particolare i sentimenti di stigmatizzazione.

I risultati hanno evidenziato per la SR una significativa correlazione diretta con il QoLIE-31 ($p=0.001$) ed inversa con i sintomi depressivi e di ansia, valutati con BDI-II ($p=0.001$) e GAD-7 ($p=0.001$). Per la prima volta è stata, infine, evidenziata una significativa correlazione inversa tra SR e i livelli di stigmatizzazione, valutati con SSE ($p<.001$) e JSS ($p=.006$).

Il nostro studio ha evidenziato che nelle PCE i sintomi depressivi, l'ansia e la qualità della vita sono significativamente associati alla resilienza, che è risultata in grado di influenzare in modo decisivo anche la percezione di stigma legato all'epilessia.

Bibliografia

1. Wagnild GM. *The Resilience Scale User's Guide for the US English Version of the Resilience Scale and the 14-Item Resilience Scale (RS-14)*. Montana: The Resilience Center; 2009.
2. Callegari C, Bertù L, Lucano M, Ielmini M, Braggio E, Vender S. Reliability and validity of the Italian version of the 14-item Resilience Scale. *Psychol Res Behav Manag*. 2016 Oct 3;9:277-284. eCollection 2016. *Riferimenti*

Benefici clinici dell'applicazione del protocollo HARNESS-MRI nelle epilessie focali: uno studio prospettico monocentrico

A.E. Vaudano^{1,2}, A. Ballerini², F. Zucchini³, S. Scolastico², F. Talami², G. Giovannini^{1,4}, G. Turchi¹, N.
Orlandi¹, E. Micalizzi^{1,4}, S. Vallone³, M. Genovese³, A. Todeschini³, F. Cavalleri³, M. Malagoli³, S.
Meletti^{1,2}

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

²Unità di Neurologia, Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara, Modena

³Unità di Neuroradiologia, Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara, Modena

⁴Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Valutazione della sensibilità e della specificità del protocollo "Harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences"- HARNESS¹, raccomandato dalla ILAE, nello studio clinico delle epilessie focali.

Abbiamo arruolato prospetticamente pazienti che sono stati sottoposti a un protocollo di RM encefalo strutturale HARNESS a scopo diagnostico tra marzo 2020 e giugno 2021. Tutti i partecipanti avevano una diagnosi elettro-clinica di epilessia focale, e dovevano aver eseguito una precedente RM encefalo che non rispettasse il protocollo HARNESS (pre-HARNESS). I referti radiologici sono stati esaminati e confrontati considerando i seguenti elementi: (i) numero di RM positive e negative; (ii) distribuzione delle eziologie: 1. Displasia corticale focale (FCD); 2. Sclerosi ippocampale; 3. Malformazioni dello sviluppo corticale (es. polimicrogiria); 4. Duplice patologia. L'analisi statistica è stata eseguita mediante un test non parametrico within-subject e considerati significativi risultati con $p < 0,05$.

Abbiamo arruolato 70 pazienti adulti con epilessia focale. Il protocollo pre-HARNESS ha rivelato 42 (60%) RM negative e 28 (40%) positive. Il protocollo HARNESS ha rilevato 30 RM negative (43%) e 40 positive (57%). In 12/42 pazienti pre-HARNESS l'esito negativo non è stato confermato ($p = .003$). La diagnosi meno riconosciuta è la FCD ($p = .008$).

Con questo primo studio monocentrico dimostriamo come l'adozione di un protocollo di RM standardizzato e adeguato secondo le linee guida internazionali permetta di identificare un maggior numero di lesioni potenzialmente epilettogene, suggerendone un concreto impatto sulla gestione clinica dei pazienti con epilessia focale.

Bibliografia

1. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. Published online May 28, 2019;epi.15612. doi:10.1111/epi.15612

Effetti neuropsicologici ed elettroencefalografici del trattamento aggiuntivo con Cenobamato in persone con Epilessia farmaco-resistente: dati da uno studio prospettico osservazionale in corso

C. Vico¹, F. Narducci¹, L. Ricci¹, M. Boscarino¹, B. Sancetta¹, J. Lanzone^{2,3}, M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹, G. Assenza¹

¹Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia. Università Campus Bio-Medico di Roma

²Unità di Riabilitazione, Ospedale Ferb Onlus, Trescore Balneario, Bergamo

³Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Neuroscienze, Università di Tor Vergata, Roma

Cenobamato (CNB) è un nuovo farmaco anti-crisi approvato in Europa come trattamento aggiuntivo delle crisi focali con o senza secondaria generalizzazione in adulti con Epilessia farmaco-resistente (EFR). L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la risposta clinica e neurofisiologica al trattamento aggiuntivo con CNB.

Lo studio prevede l'arruolamento di adulti con EFR con crisi ad esordio focale. Prima dell'introduzione di CNB (T0), dopo tre (T1) e sei mesi (T2), vengono registrati dati clinici, tra cui la frequenza delle crisi, la presenza di effetti indesiderati ed eventuali modifiche terapeutiche, e somministrate le seguenti scale cliniche: "EpiTrack", "Quality of life in epilepsy", "Beck Depression Inventory – II", "Generalized Anxiety Disorder 7-item", "Pittsburgh Sleep Quality Index" e "14-item Resilience Scale". Contestualmente vengono acquisite registrazioni EEG a 19 canali sulle quali procedere a successive analisi di spettro e di connettività globale.

Ad oggi risultano arruolati tredici individui, cinque donne ed otto uomini, con età variabile tra 25 e 58 anni (età mediana 47 anni), in terapia con almeno 2 farmaci anti-crisi (media di 3). Tra loro due persone hanno interrotto il trattamento per inefficacia, sette soggetti hanno raggiunto il follow-up di tre mesi e tre di questi hanno presentato una riduzione superiore al 50% del numero di crisi.

Discuteremo i risultati di questo studio sottolineando l'impatto del trattamento aggiuntivo con CNB su funzioni cognitive e componente emotiva e presentando eventuali modificazioni quantitative elettroencefalografiche correlate all'introduzione terapeutica di CNB.

Bibliografia

1. *Ontozry – EPAR*. 2021 Apr 13. European Medicines Agency [updated 2022 Jan 12; accessed 2022 Mar 11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ontozry>

Cannabidiolo in add on nella terapia della Sindrome di Lennox-Gastaut: aspetti clinici ed EEG-polisonnografici

C. Zucca, N. Zanotta, S. Zambrano

Servizio di Neurofisiopatologia e Centro per l'Epilessia, IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (LC)

E' dimostrata l'efficacia di Cannabidiolo (CBD) nella sua forma farmaceutica purificata nel trattamento in add-on della Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) (1). Pochi sono invece i dati circa l'azione del CBD sull'EEG in particolare durante il sonno, che nella LGS presenta aspetti elettro-clinici del tutto peculiari (2,3). L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare questi aspetti e correlare l'efficacia terapeutica con il dato EEG-polisonnografico (PSG) in 3 pazienti affette da LGS trattate con CBD in add-on.

Tre pazienti LGS sono state trattate con CBD in add-on. Si tratta di 3 femmine con LGS criptogeniche, età media: 32,6 anni, età media di esordio delle crisi: 19 mesi; in trattamento con CBD da 17,3 mesi in media con una dose media di assunzione di 12,1 mg/kg. Si dispone della completa storia clinica e terapeutica antecedente l'introduzione di CBD compresi numerosi PSG. Successivamente all'introduzione di CBD è stato eseguito regolare follow-up con PSG seriati.

Tutte le pazienti hanno presentato una riduzione per frequenza (> 50 %) e gravità delle crisi, un significativo miglioramento del sonno notturno, degli aspetti cognitivi e delle autonomie; l'effetto indesiderato più frequente è stata la sonnolenza diurna. Il confronto dai dati PSG ha permesso di rilevare una migliore struttura dell'attività di fondo ed una significativa riduzione dell'incidenza delle anomalie epilettiformi (AE).

CBD nei nostri pazienti con LGS in add-on ha dimostrato un'efficacia nella riduzione non solo delle crisi ma anche delle AE correlabile con un miglioramento del ritmo sonno-veglia e degli aspetti neuropsicologici. (249 parole su 250)

Bibliografia

1. Patel AD et Al., *Epilepsia*, 2021; 62: 2228-2239.
2. Prakash V, *Journal of Neurosciences in Rural Practice*; published on line 2020-08-11
3. Klotz KA, *CNS Drugs* (2021) 35: 1207-1215.