



Lega Italiana Contro l'Epilessia



.....ascolta la voce delle Sirene, non gli si fa più incontro la moglie al suo ritorno a casa, non gli fanno festa i teneri figli, ma le Sirene là lo affascinano.....

P
R
O
G
R
A
M
M
A

F
I
N
A
L
E

32° Congresso Nazionale

Sorrento, 19 - 22 Maggio 2009
Hilton Sorrento Palace

PATROCINI



PROVINCIA DI NAPOLI

(questa iniziativa è contro il “Sistema” della camorra)



COMUNE DI SORRENTO



**SECONDA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA DELLA
SECONDA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI**

LETTERA DI BENVENUTO



Tra Leucosia (Castellabate 1985), Partenope (Napoli 1995) e Ligea (Li Galli Sorrento 2009)

Molti anni sono passati dall'85 anno in cui organizzai a Castellabate (Punta Licosa) la Riunione primaverile della LICE; molti anni sono anche passati dal Congresso di Napoli che vide un numero di presenze incredibilmente alto! Quindi la LICE per la terza volta in Campania!

Molti di noi in questi anni sono diventati sicuramente più vecchi, forse più saggi..., forse ammorbiditi... La LICE ha risentito solo degli effetti positivi degli anni: è cresciuta ma non invecchiata; rinvigorita da giovani forze ha usufruito della esperienza di coloro che l'hanno vista nascere! Prova evidente di tutto ciò è il successo di ogni sua manifestazione.

Negli ultimi anni sono cresciuti gli interessi per alcuni argomenti che nel lontano '85 si affacciavano timidamente al panorama scientifico: genetica, immunologia, neuroimaging sono attualmente all'avanguardia.

Inevitabilmente Ligea, terza sirena dopo Leucosia e Partenope, cercherà di ammaliarvi col suo canto, in modo tale che, come Ulisse, dobbiate farvi legare all'albero della nave per non rimanere sempre qui!

Mi auguro comunque che le corde non siano poi così strette...da impedirvi di tornare.

Maria Rossana Tata

L
E
T
T
E
R
A

D
I

B
E
N
V
E
N
U
T
O

COMITATI

Presidente

Maria Rossana Tata
Neurofisiopatologia
Seconda Università di Napoli
mariar.tata@unina2.it

Comitato Scientifico

Ettore Beghi
Giuseppe Capovilla
Giangennaro Coppola
Marco de Curtis
Carlo Di Bonaventura
Maurizio Elia
Stefano Francione
Angela La Neve
Oriano Mecarelli
Gian Carlo Muscas
Francesco Paladin
Maria Rossana Tata

Comitato Organizzatore Locale

Giuliano De Angelis
Antonio Guizzaro
Francesco Habetswallner
Salvatore Iannaccone

Sede del Congresso

Hilton Sorrento Palace
Via S. Antonio, 13
80067 Sorrento (NA)
Tel. 081 878 13 94

Segreteria Organizzativa

 Congressi

Via Nizza, 45

00198 Roma

Tel. 06 85355590

Fax 06 85356060

lice.2009@ptsroma.it

Maura.Stella@ptsroma.it

www.ptsroma.it/lice2009

Tel. 081 8775268

(a partire dal 19 ore 09:00 al 22 ore 15:00)

C

O

M

I

T

A

T

I

RIUNIONI - SIMPOSI - INAUGURAZIONE



SALA SIRENE

10:00 - 13:00 **Riunione Commissione Genetica**

SALA SANT'ANTONIO

13:00 - 14:30 **Panel Session JANSSEN-CILAG**
Decidere in Epilettologia: tra ragione e passione

SALA SIRENE

15:00 - 16:30 **Simposio SANOFI AVENTIS**
Scelte strategiche nella terapia dell'Epilessia

16:30 - 17:00 **Pausa caffè**

17:00 - 18:30 **Simposio EISAI**
L'Epilessia in movimento. Il paziente epilettico e l'attività sportiva

19:00 - 19:30 **Cerimonia di Apertura**

19:30 - 20:15 **Lettura Magistrale**
"Aggettivando l'Universo"
Massimo Capaccioli (Napoli)

20:15 - 21:00 **Intervento del Maestro**
Pino De Maio (Napoli)

21:15 **Cena di Benvenuto**
Hilton Sorrento Palace

M
A
R
T
E
D
I

19

M
A
G
G
I
O

LE CRISI OCCASIONALI E SINTOMATICHE ACUTE

Responsabili: *Giangennaro Coppola, Marco de Curtis, Angela La Neve*

M
E
R
C
O
L
E
D
I

20

M
A
G
G
I
O

SALA SIRENE

08:30 - 08:40 Introduzione alla giornata
Ettore Beghi (Milano)

I Sessione DEFINIZIONI E MECCANISMI PATOGENETICI - 1

Moderatori: *Ornella Daniele (Palermo) Marco de Curtis (Milano)*

08:40 - 09:00 Definizione di crisi occasionali e sintomatiche acute
Giancarlo Logroscino (Bari)

09:00 - 09:40 Cause tossico/metaboliche: aspetti clinici e sperimentali
Maurizio Leone (Novara) - Yuri Bozzi (Pisa)

09:40 - 10:20 Cause infettive e infiammatorie acute: aspetti clinici e sperimentali
Alessandra Nicoletti (Catania) - Annamaria Vezzani (Milano)

10:20 - 10:50 **Discussione**

10:50 - 11:30 **Visione poster e pausa caffè**

II Sessione DEFINIZIONI E MECCANISMI PATOGENETICI - 2

Moderatori: *Giuliano Avanzini (Milano) Paolo Tinuper (Bologna)*

11:30 - 12:10 Cause lesionali acute: post-traumatiche e vascolari
aspetti clinici e sperimentali
Fabrizio De Falco (Napoli) - Domenico Pellegrini-Giampietro (Firenze)

12:10 - 12:30 Crisi epilettiche e cefalea: causa o effetto?
Filippo Dainese (Venezia)



12:30 - 13:10 **Discussione generale**

13:10 - 14:00 **Colazione di lavoro**

III Sessione APPROCCIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

**Moderatori: *Giuseppe Liguori* (Nocera Inferiore)
Paolo Curatolo (Roma)**

14:00 - 14:20 **Forme pediatriche**
Lucia Fusco (Roma)

14:20 - 14:40 **Interventi terapeutici nel bambino**
Giuseppe Gobbi (Bologna)

14:40 - 15:00 **Forme dell'adulto**
Umberto Aguglia (Reggio Calabria)

15:00 - 15:20 **Interventi terapeutici nell'adulto**
Gian Carlo Muscas (Firenze)

15:20 - 15:40 **Crisi occasionali o entità sindromiche?**
Francesca Beccaria (Mantova)

15:40 - 16:00 **Discussione generale**

16:00 - 16:15 **Pausa caffè**

16:15 - 17:00 **Comunicazioni sul tema**

16:15 - 16:30 **Convulsioni Benigne in corso di Gastroenterite**
*R. Cusmai, F. Vigevano, B. Jovic Jakubi, M.R. Cilio,
L. Fusco, L. Cantonetti* (Roma)

M
E
R
C
O
L
E
D
I
20
M
A
G
G
I
O

LE CRISI OCCASIONALI E SINTOMATICHE ACUTE

Responsabili: *Giangennaro Coppola, Marco de Curtis, Angela La Neve*

M
E
R
C
O
L
E
D
I

20

M
A
G
G
I
O

16:30 - 16:45 Incidenza e caratteristiche cliniche delle crisi sintomatiche acute in pazienti con stroke. Dati preliminari nella provincia di Modena
S. Nizzoli, A. Zini, G. Monti, F. Casoni, M. Cavazzuti, P. Nichelli, S. Meletti (Modena)

17:00 **Fine dei lavori scientifici**

SALA SIRENE

17:30 - 19:00 **Simposio UCB**
L'epilessia nel cinema e nella realtà



POSTER



LE CRISI OCCASIONALI E SINTOMATICHE ACUTE

Discussants: *Maria Paola Canevini (Milano)*
Roberto Michelucci (Bologna)

- CR01 **Stato epilettico non convulsivo in pazienti anziani con iponatremia: caratteristiche elettro-cliniche**
F. Bonini, J. Fattouch, C. Di Bonaventura, S. Casciato, S. Petrucci, L. Lapenta, S. Gagliardi, M. Prencipe, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)
- CR02 **Levetiracetam e.v. come trattamento di prima scelta nello stato di male sintomatico nell'anziano**
S. Casciato, J. Fattouch, C. Di Bonaventura, F. Bonini, G. Egeo, S. Petrucci, L. Lapenta, S. Gagliardi, M. Prencipe, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)
- CR03 **Lesioni neocorticali extratemporali e crisi mesiotemporali come esordio di encefalite limbica idiopatica associata ad anti-GAD: descrizione di un caso**
V. Cianci, L. Arcudi, D. Branca, P.L. Lanza, F. Vazzana, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria, Cosenza)
- CR04 **Crisi sintomatiche acute ed epilessia quale complicanza di trombosi venosa cerebrale: studio di casistica**
E. Fallica, V.C. Monetti, E. Cesnik, V. Govoni, C. Tamborino, C. Azzini, E. Paolino (Ferrara)
- CR05 **Crisi focali motorie subentranti come espressione di una nuova placca corticale in un paziente con Sclerosi Multipla remittente - recidivante**
E. Gasparini, A. Ariatti, A. Todeschini, V. Fioravanti, P. Sola, S. Meletti (Modena)

M
E
R
C
O
L
E
D
I

20

M
A
G
G
I
O

POSTER

M
E
R
C
O
L
E
E
D
I

20

M
A
G
G
I
O

- CR06 Crisi focale indotta da transitoria ipoglicemia in paziente affetta da diabete insulino-dipendente
L. Lapenta, C. Di Bonaventura, J. Fattouch, S. Petrucci, G. Egeo, A.E. Vaudano, F. Bonini, S. Casciato, S. Gagliardi, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)
- CR07 **Stato di male in paziente pediatrico con malformazione vascolare emisferica sinistra**
G. Milito, L. Pinelli, R. Micheli, J. Galli, E. Fazzi, A. Tiberti, L. Giordano (Brescia)
- CR08 Crisi ricorrenti refrattarie in paziente con iperomocisteinemia e trombosi venosa cerebrale post-traumatica complicata da fistola durale del seno trasverso
V.C. Monetti, E. Fallica, A. De Vito, E. Cesnik, V. Govoni, E. Della Coletta, M.R. Tola (Ferrara)
- CR09 Disturbi transitori dello stato di coscienza in un dea di 2° livello: correlati clinico-EEG
S. Pro, F. Randi, A. Nardella, S. Dispenza, P. Pulitano, P. Bartolucci, O. Mecarelli (Roma)
- CR10 Stato epilettico refrattario dopo anestesia epidurale: descrizione di tre casi
G. Vatti, D. Marino, A. Bernardi, B. Pucci, E. Santarneckchi, R. Rocchi (Siena)
- CR11 Sclerosi striatale bilaterale in un adolescente: discussione degli aspetti diagnostici
P. Vigliano, I. Bagnasco, P. Capalbo, M.C. Vigliani, L. Jarre (Torino)
- CR12 Stato di male epilettico nel paziente anziano. Analisi di una popolazione ospedaliera
L. Vivalda, S. Amarù, G. Barisone, E. Defourville, C. Serpella, E. Luda Di Cortemiglia (Torino)

GIORNATA A TEMA LIBERO

Responsabili: *Maurizio Elia, Oriano Mecarelli, Gian Carlo Muscas*



SESSIONI PARALLELE

08:00 - 10:00

SALA NETTUNO: Clinica

Moderatori: *Roberto Cotrufo (Napoli) Antonio Pascotto (Napoli)*

08:00 - 08:15

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): descrizione di una casistica pediatrica

N. Specchio, M. Balestri, L. Cantonetti, F. Vigevano, L. Fusco (Roma)

08:15 - 08:30

Encefalopatia reversibile delle regioni posteriori (PRES): descrizione di una coorte pediatrica di pazienti oncologici

L. de Palma, L. Sainati, M. Calderone, S. Varotto, M. Carli, M. Vecchi, S. Sartori, C. Boniver (Padova)

08:30 - 08:45

Crisi sintomatiche acute e stato di male epilettico: manifestazioni neurologiche precoci dell'Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) in età pediatrica

D. Grioni, M. Contri, G. Kullmann, G. Lucchini, V. Conter, M. Jancovich (Monza)

08:45 - 09:00

Crisi sintomatiche acute in corso di PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome): evidenza di disfunzione dei meccanismi cerebrali di autoregolazione e proposta di un nuovo acronimo

P. Striano, G. Morana, V. Belcastro, F. Tortora, N. Tambasco, G. Servillo, F. Caranci, A. Rossi, S. Striano (Genova, Perugia, Napoli)

09:00 - 09:15

Epilessia, deficit mnesico e disturbi psichici: aspetti diagnostici, immunologici e prognostici in una serie di 16 casi con diagnosi di encefalite limbica

E. Rosati, S. Matà, I. Naldi, B. Cruciatti, S. Paladini, F. Bisulli, G. Mazzi, P. Tinuper, G.C. Muscas (Firenze, Bologna, Pordenone)

09:15 - 09:30

Malattia celiaca ed epilessia: esperienza clinica su sette pazienti

L. Licchetta, F. Bisulli, I. Naldi, F. Pittau, C. La Morgia, B. Mostacci, M. Broli, L. Di Vito, S. Matà, U. Volta, P. Tinuper (Bologna, Firenze)

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

GIORNATA A TEMA LIBERO

Responsabili: *Maurizio Elia, Oriano Mecarelli, Gian Carlo Muscas*

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

- 09:30 - 09:45 **Disturbi di personalità in pazienti con epilessia vs pazienti con crisi psicogene non epilettiche**
K. Turner, A. Piazzini, V. Chiesa, V. Barbieri, E. Gardella, G. Tisi, S. Scarone, R. Canger, O. Gambini, M.P. Canevini (Milano)
- 09:45 - 10:00 **Eventi minori in sonno nelle epilessie temporali**
G. Vitale, A. Garifoli, L. Nobili, G. Didato, G. Sciacca, M. Zappia, V. Sofia (Catania, Milano)
- 08:00 - 10:00 **SALA SIRENE: Neurochirurgia**

Moderatori: Gabriella Colicchio (Roma) Nelia Zamponi (Ancona)
- 08:00 - 08:15 **Analisi non lineare del segnale EEG registrato da elettrodi subdurali e di profondità in pazienti con epilessia farmaco-resistente**
F. Sebastiano, G. Di Gennaro, P. Quarato, A. Sparano, S. Paolini, R. Morace, V. Esposito, G. Cantore (Pozzilli)
- 08:15 - 08:30 **Follow-up ed outcome dell'epilessia associata ai tumori cerebrali infantili**
A. Consales, P. Striano, F. Fazzini, M.M. Mancardi, A. Cama, M.L. Garrè, R. Gaggero (Genova)
- 08:30 - 08:45 **Funzioni mnesiche dopo lobectomia temporale anteriore in pazienti con epilessia temporale farmacoresistente valutati senza test di Wada e con follow-up post chirurgico di 5 anni**
L.G. Grammaldo, M. De Risi, P.P. Quarato, A. Mascia, A. Sparano, V. Esposito, G. Di Gennaro, A. Picardi (Pozzilli, Roma)
- 08:45 - 09:00 **Studio delle variazioni cognitive in bambini trattati chirurgicamente per Epilessia Focale Farmaco-Resistente (EFFF)**
C. Piroddi, P. Scarpa, P. Pelle, G. Zanardi, S. Francione, C. Quattropiani, G. Lo Russo, G. Bottini (Milano, Pavia)



- 09:00 - 09:15 Testing neuropsicologico e WAIS-R nell'epilessia parziale farmacoresistente: predittività del lato della zona epilettogena in un gruppo di pazienti con epilessia parziale del lobo temporale
E. Santarnecchi, R. Rocchi, G. Vatti, M. Cioli, D. Marino, B. Pucci (Siena)
- 09:15 - 09:30 Emisferotomia funzionale: l'evoluzione dell'EEG post-operatorio
M. Casazza, G. Broggi, S. Franceschetti, E. Freri, T. Granata, C. Marras (Milano)
- 09:30 - 09:45 **La displasia corticale focale tipo Taylor aumenta il rischio di crisi in sonno**
G. Didato, F. Cardinale, R. Spreafico, R. Mai, I. Sartori, S. Francione, G. Lo Russo, L. Castana, L. Tassi, U. Magliola, D. Fuschillo, M. Cossu, L. Nobili (Milano, Torino)
- 09:45 - 10:00 Outcome chirurgico nell'epilessia del lobo temporale: l'esperienza dell'Istituto Neurologico Besta
C. Marras, F. Villani, S. Dylgjeri, A. Franzini, L. D'Incerti, T. Granata, E. Freri, A. Misericocchi, F. Deleo, G. Broggi, R. Spreafico (Milano)
- 10:00 - 11:00 **Visione poster e pausa caffè**
- 11:00 - 12:15 **SALA NETTUNO: Farmacologia Clinica**
Moderatori: Alfonso Iudice (Pisa) Emilio Perucca (Pavia)
- 11:00 - 11:15 Effetto del levetiracetam e di altri farmaci antiepilettici verso la sopravvivenza/morte cellulare in linee cellulari umane di origine neuronale e/o linfoide in vitro
A. Ascolani, C. Matteucci, C. Caltagirone, B. Macchi (Roma)
- 11:15 - 11:30 Effetto additivo della associazione levetiracetam-acido valproico nelle crisi indotte da pentilentetrazolo nei ratti wistar
G. Coppola, S. Arcieri, A. D'Aniello, T. Messana, F.F. Operto, A. Pascotto (Napoli)

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

GIORNATA A TEMA LIBERO

Responsabili: *Maurizio Elia, Oriano Mecarelli, Gian Carlo Muscas*

G
I
O
V
E
D
I
21
M
A
G
G
I
O

- 11:30 - 11:45 Effetti della monoterapia con levetiracetam sulle anomalie intercritiche e sull'EEG quantitativo nell'epilessia parziale: dati preliminari
A. Romigi, F. Izzi, L.R. Pisani, F. Placidi, C. Prosperetti, E. Uasone, F. Torelli, G. Vitrani, C. Del Bianco, S. Zannino, M.G. Marciani (Roma)
- 11:45 - 12:00 Levetiracetam intravenoso come terapia innovativa nelle situazioni epilettiche d'emergenza incluso lo Stato Epilettico: uno studio prospettico "hospital-based"
E. Vannini, F. Melani, E. Rosati, B. Chiocchetti, C. Solinas, G.C. Muscas (Firenze)
- 12:00 - 12:15 Iperomocisteinemia in pazienti epilettici in monoterapia cronica con nuovi farmaci
L.R. Pisani, V. Belcastro, P. Striano, D. Caccamo, G. Gorgone, R. Ientile, U. Aguglia, M.G. Marciani, S. Striano, P. Calabresi, F. Pisani (Messina, Perugia, Genova, Roma, Catanzaro, Napoli)
- 12:15 - 12:30 Effetto dello zonisamide sulle funzioni cognitive in pazienti con epilessia focale farmacoresistente
M. Mitolo, M. Tursi, M. Ladogana, G. Boero, P. Lamberti, A. La Neve, M.F. De Caro (Bari, Taranto)
- 11:00 - 12:30 **SALA SIRENE: Neurofisiologia Clinica**
Moderatori: Antonio Fels (Napoli) Fabrizio Monti (Trieste)
- 11:00 - 11:15 **Presentazione di un protocollo per lo studio delle correlazioni "elettro-cognitive" in bambini con epilessia in corso di valutazione pre-chirurgica con elettrodi intracerebrali**
F. Pelle, C. Pastori, L. Castana, P. Scarpa, M. de Curtis, G. Bottini, S. Francione (Milano, Pavia)



- 11:15 - 11:30 **Utilizzo di un nuovo software diagnostico per l'analisi multicanale di registrazioni intracerebrali effettuate durante il monitoraggio pre-chirurgico in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente**
C. Pastori, V. Gnatkovsky, F. Pelle, S. Dylgjeri, L. Castana, S. Francione, M. de Curtis (Milano)
- 11:30 - 11:45 **Valore localizzatorio dello "swimming automatism" nelle crisi ipermotorie: studio video-poligrafico e/o SEEG di quattro pazienti**
G. Cantalupo, L. Tassi, D. Caputo, S. Francione, R. Mai, A. Parmeggiani, G. Ambrosetto (Parma, Milano, Bologna)
- 11:45 - 12:00 **Analisi video-poligrafica degli automatismi oro-alimentari**
E. Gardella, S. Francione, E. Zambrelli, V. Chiesa, L. Tassi, A. Piazzini, K. Turner, A. Vignoli, R. Canger, G. Lo Russo, M.P. Canevini (Milano)
- 12:00 - 12:15 **Utilità del mapping dell'entropia nelle assenze**
U. Aguglia, N. Mammone, V. Cianci, F. La Foresta, A. Labate, A. Gambardella, F. Pucci, M. Elia, V. Sofia, F.C. Morabito (Reggio Calabria, Catanzaro, Troina, Catania)
- 12:15 - 12:30 **Risposta fotoparossistica in età precoce: studio retrospettivo di 55 pazienti**
I. De Giorgi, F. Ragona, E. Freri, F. Gozzo, P. Fazio, T. Granata, S. Binelli, S. Franceschetti (Milano)
- 12:30 - 13:30 **Assemblea dei Soci**
- 13:30 - 14:30 **Colazione di lavoro**

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

GIORNATA A TEMA LIBERO

Responsabili: *Maurizio Elia, Oriano Mecarelli, Gian Carlo Muscas*

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

14:30 - 16:00 **SALA SIRENE: Genetica Clinica**

Moderatori: Antonio Gambardella (Catanzaro) Salvatore Grosso (Siena)

14:30 - 14:45 Caratteristiche cliniche e neurofisiologiche della epilessia mioclonica progressiva correlata a mutazione del gene SCARB2 in Italia

G. Rubboli, P. Riguzzi, S. Franceschetti, A. Gambardella, C. Campieri, S. Silipo, E. Pasini, B. Bembi, C.A. Tassinari, A.E. Lehesjoki, S. Berkovic, R. Michelucci (Bologna, Milano, Catanzaro, Udine, Helsinki, Melbourne)

14:45 - 15:00 **Epilessia, QT lungo e morte improvvisa in una famiglia: un link genetico e fisiopatologico?**

M. Pezzella, P. Striano, R. Paravidino, F. Zara, N. Marrazzo, S. Striano (Napoli, Genova, Mercogliano)

15:00 - 15:15 Lo spettro clinico e genetico delle epilessie temporali laterali familiari

R. Michelucci, E. Pasini, G. Busolin, C. Di Bonaventura, O. Mecarelli, A. Gambardella, M. Elia, F. Bisulli, S. Binelli, P. Striano, S. Striano, G. Coppola, P. Tinuper, A.T. Giallonardo, C. Boniver, E. Ferlazzo, G. Egeo, C. Nobile (Bologna, Padova, Roma, Catanzaro, Troina, Milano, Napoli, Padova, Messina)

15:15 - 15:30 **ARRAY-CGH in pazienti con epilessia e ritardo mentale**

A. Coppola, P. Striano, G. Gimelli, S. Gimelli, M. Malacarne, R. Paravidino, M. Elia, M. Fichera, V. Belcastro, A. Boni, G. Gobbi, E. Ferlazzo, T. Granata, E. Freri, O. Zuffardi, G.B. Ferreron, S. Striano, F. Zara (Napoli, Genova, Ginevra, Troina, Perugia, Bologna, Messina, Milano, Pavia)

15:30 - 15:45 Ricerca di un nuovo locus genico per Adpeaf in una grande famiglia di origine brasiliana

F. Bisulli, I. Naldi, G. Castegnaro, P. Magini, T. Pippucci, L. Licchetta, F. Pittau, B. Mostacci, L. Di Vito, C. Stipa, D. Capannelli, M. Seri, C. Nobile, P. Tinuper (Bologna, Padova)



- 15:45 - 16:00 **Epilessia e sindrome di Down in età adulta**
A. Vignoli, F. La Briola, E. Zambrelli, V. Chiesa, M. Savini, E. Gardella, R. Canger, M.P. Canevini (Milano)
- 14:30 - 16:00 **SALA NETTUNO: Clinica**
Moderatori: Anna Teresa Giallonardo (Roma)
Luigi Maria Specchio (Foggia)
- 14:30 - 14:45 **Epilessia secondaria a grave cerebrolesione acquisita (GCA) e ritorno alla guida dell'autovettura in sicurezza**
D. Saviola, A. De Tanti, F. Baldari, G. Montani, G. Marangone, C. Martini, (Parma, Reggio Emilia)
- 14:45 - 15:00 **Crisi subcliniche documentate all'AEEG in pazienti con epilessia: implicazioni sull'attività di guida e sul rilascio della patente**
J. Fattouch, C. Di Bonaventura, F. Bonini, G. Egeo, S. Casciato, S. Petrucci, L. Lapenta, S. Gagliardi, M. Prencipe, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)
- 15:00 - 15:15 **L'assistenza al paziente con epilessia nell'ambulatorio di medicina generale: risultati di un questionario conoscitivo**
B. Mostacci, M. Broli, F. Bisulli, F. Pizza, R. D'Alessandro, A. Baruzzi, P. Tinuper (Bologna)
- 15:15 - 15:30 **Abitudine al fumo in pazienti con epilessia frontale notturna (EFN)**
I. Naldi, F. Bisulli, L. Vignatelli, L. Licchetta, F. Pittau, B. Mostacci, L. Di Vito, C. Stipa, D. Capannelli, F. Provini, P. Montagna, P. Tinuper (Bologna)
- 15:30 - 15:45 **Donne con epilessia e gravidanza: report di un ambulatorio neuro-ginecologico**
M. Simonetto, V. Barresi, D. Stokelj, S. Musho-Ilbeh, M. Mazzucco, M. Tomaselli, G. Maso, S. Alberico, G. Pizzolato, F. Monti (Trieste)

GIORNATA A TEMA LIBERO

Responsabili: *Maurizio Elia, Oriano Mecarelli, Gian Carlo Muscas*

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

15:45 - 16:00 Il panico di natura epilettica e non: quali criteri diagnostici?
L. Volpi, S. Silipo, R. D'Angelo, E. Pasini, P. Riguzzi, G. Rubboli, R. Michelucci (Bologna)

16:00 - 16:15 **Pausa caffè**

16:15 - 18:45 **TAVOLA ROTONDA con il prezioso contributo di**



**ASPETTI MEDICO LEGALI DELL'EPILESSIA:
OPINIONI A CONFRONTO**

Moderatore: *Maria Rossana Tata (Napoli)*

Morte improvvisa *Carlo Alberto Tassinari (Bologna)*
Vittorio Fineschi (Foggia)

Consenso informato *Antonio Guizzaro (Napoli)*
Cristiano Fuduli (Roma)

Patente *Ettore Beghi (Milano)*
Maria Giuseppina Lecce (Roma)

20:00 **Partenza dall'Hotel Sorrento Palace per la Cena Sociale
Castello Giusso**

POSTER



GENETICA - SINDROMI MALFORMATIVE

Discussants: *Amedeo Bianchi* (Arezzo)

Dario Pruna (Cagliari)

- TL01 **Sindrome di Ohtahara familiare causata da una nuova mutazione del gene ARX**
J. Galli, L. Giordano, P. Accorsi, G. Milito, A. Tiberti, S. Sartori, A. Murgia, F. Darra, B. Dalla Bernardina (Brescia, Padova, Verona)
- TL02 **Monosemia parziale 4p e trisomia parziale 22q: quadro elettroclinico**
G. Giordano, M. Piccione, C. Spitaleri, A. Barbagallo, G. Corsello, S. Mangano (Palermo)
- TL03 **Caso di pachigiria diffusa con Sindrome di Lennox-Gastaut e nuova mutazione (Glu41Lys) a carico del gene LIS1**
A. Orsini, A. Bonuccelli, I. Mantellassi, I. Sammartino, G. Taddeucci (Pisa)
- TL04 **Mutazione di SCN1 in un caso di Sindrome di Lennox-Gastaut con pregressa Sindrome di West ad eziologia sconosciuta**
C. Zucca, N. Zanotta, R. Epifanio, F. Redaelli, M.T. Bassi (Bosisio Parini)
- TL05 **Descrizione di un caso clinico con delezione 4q31.3 associata ad epilessia**
C. Ciampa, P. Striano, A. Coppola, M. Pezzella, L. Santulli, R. Paravidino, F. Zara, S. Striano (Genova)
- TL06 **Descrizione di due casi clinici affetti da epilessia associata mutazione del gene SHANK 3**
I. Contaldo, F. Perrino, F. Bianco, A. Graziano, D. Lettori, C. Veredice, D. Lettori, D. Battaglia, F. Guzzetta, M. Zollino (Roma)
- TL07 **Epilessia ad evoluzione favorevole in un caso di Distrofia Muscolare Congenita con mutazione del gene POMGnT1**
V. Belcastro, F. Galletti, P. Prontera, E. Donti, M. Giuglietti, A. Baglioni, M. Mora, M. Elia, C. Costa, P. Calabresi (Perugia, Assisi, Milano, Troina)

G
I
O
V
E
D
I
21
M
A
G
G
I
O

POSTER

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

- TL08 Fotosensibilità in una ragazza con S. di Hallermann-Streiff: associazione casuale o causale?
L. Cantonetti, C. Buttinelli, M. Caporro, P. Tisei, L. Fabrizio, M.C. Digilio, G. Nigro, D. Kasteleijn-Nolst Trenité (Roma)
- TL09 L'epilessia nella Sindrome di Rett
M. Pintaudi, A. Vignoli, M.G. Baglietto, J. Hayek, F. Labriola, E. Parodi, F. Aiello, L. Giordano, E. Veneselli, M.P. Canevini (Genova, Milano, Brescia, Siena)
- TL10 **Sindrome di Angelman: il ruolo dell'EEG**
G. Prato, M.G. Baglietto, M.M. Mancardi, M.C. Celle, E. Veneselli (Genova)
- TL11 **Stato di male elettrico in sonno in paziente con Sindrome di Klinefelter e delezione 9q34**
F. Ragona, E. Freri, I. de Giorgi, C. Zorzi, F. L. Sciacca, S. Brambilla, S. Binelli, T. Granata (Milano)
- TL12 Oloprosencefalia semilobare: aspetti elettroencefalografici
M. Saladino, C. Spitaleri, G. Giordano, S. Mangano (Palermo)
- TL13 **Epilessia familiare del lobo temporale con prevalenti déjà-vu e sintomi psichici: nuova mutazione in LGII**
L. Santulli, M. Pezzella, P. Striano, R. Michelucci, G. Busolin, C. Nobile, S. Striano (Napoli, Genova, Bologna, Padova)
- TL14 Polimorfismi dell'enzima MTHFR in un gruppo di bambini affetti da epilessia ed emicrania
P. Aloisi, R. Mandarano, A. Di Fonzo, M.I. Florio, R. De Colli, E. Tozzi (L'Aquila)
- TL15 **"Eating epilepsy": una rara forma di epilessia riflessa in età evolutiva. Descrizione di una forma familiare**
C. Garone, G.G. Salerno, V. Valenti, I. Leo, V. Mascolo, E. Franzoni (Bologna, Imola)



EPILESSIA CLINICA: ADULTI

Discussants: *Paolo Benna* (Torino)
Antonio Guizzaro (Napoli)
Raffaele Rocchi (Siena)

- TL16 Epilessia Frontale Notturna (NFLE) e crisi parziali a semeiologia RLS-like
I. Aricò, R. Condurso, F. Granata, R. Silvestri (Messina)
- TL17 Epilessia Frontale Notturna: perchè sbagliamo ancora
G. Ambrosetto (Bologna)
- TL18 Comorbilità tra paralisi del sonno ed epilessia
C.A. Galimberti, S. Colnaghi, F. Casoni, M. Bolla (Pavia)
- TL19 **Caratteristiche elettrocliniche della Sindrome di Lennox-Gastaut in età adulta**
D. Italiano, P. Genton, M. Nikaronova, M. Bureau, T. Calarese, D. Viallat, C. Dravet, P. Bramanti, E. Sessa, E. Ferlazzo
(Messina, Marsiglia, Dianalund, Roma)
- TL20 Stato epilettico non convulsivo nel paziente adulto
G. De Maria, G. Perone, B. Guarneri, L. Antonini (Brescia)
- TL21 Un caso di epilessia focale criptogenica e atrofia ottica ereditaria di Leber
C. Serpino, G. Boero, M. Bitetto, P. Mogavero, M. Ladogana, P. Lamberti, L.M. Specchio, A. La Neve (Bari, Taranto, Foggia)
- TL22 Crisi epilettiche in pazienti affetti da Sclerosi Multipla: aspetti clinici e gestionali
G. Pauletto, L. Fratticci, M. Brunelli, S. Vergine, D. Cargnelutti, G.L. Gigli, P. Bergonzi (Udine, Castelfranco Veneto)
- TL23 Gestione clinico-terapeutica dell'epilessia nella persona anziana
V. Pelliccia, M. Baldini, E. Forfori, D. Damiano, M.E. Girò, S. Jensen, R. Galli, C. Pizzanelli (Pisa, Pontedera)

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

POSTER

G
I
O
V
E
D
I
21
M
A
G
G
I
O

- TL24 Sospetta epilessia parziale continua (Sindrome di Rasmussen) in una giovane di 16 anni
R. Rizzi, G. Ferrarini, A. Fraternali, G. Zuccoli, M. Bondavalli, N. Marcello (Reggio Emilia)
- TL25 Cefalea quale sintomo di epilessia in paziente non fotosensibile
M. Piccioli, E. Di Scipio, L. Conti (Roma)
- TL26 Epilessia e funzione sessuale in pz epilettici in mono e politerapia: dati preliminari
S. Congia, M. Caboni, G. Orofino, A. Cannas, P. Solla, M. Orrù, A.M. Paoletti (Cagliari)
- TL27 Epilessia e depressione interictale. Valutazione della comorbidità in pazienti con epilessia post-neurochirurgica
M. Baldini, E. Bartolini, C. Pecori, A. Caserta, I. Righini, B. Lenzi, G.F. Parenti, L. Murri (Pisa)
- TL28 Rischio di suicidio e qualità di vita in pazienti con epilessia
M. Ferraldeschi, C. Buttinelli, A. Saglimbene, M. Tasillo, P. Tisei, M. Pompili (Roma)
- TL29 Studio video-poligrafico delle crisi epilettiche evocate dall'atto del mangiare
G. d'Orsi, V. Demaio, D. Galeone, M. Minervini (Bisceglie, Bari)
- TL30 Epilessia focale con crisi riflesse da stimolo scatenante particolare
G. Barcia, M.C. Scaduto, B. Bernardi, E. Pollari Maglietta, G. Ambrosetto, M. Santucci (Bologna)
- TL31 Epilessia con crisi a tipo "sensazione di mioclonie palpebrali" e assenze e crisi tonico-cloniche con anomalie EEG intercritiche centro-temporali ad alterna prevalenza di lato: descrizione di un caso
A. Bartocci, M. Elia, F. Calì, G. Perticoni (Perugia, Troina)



- TL32 Deficit di Working Memory in corso di stimolazione SEEG
B. Cascardo, P. Scarpa, I. Sartori, L. Nobili, S. Francione, G. Lo Russo, G. Bottini (Milano, Pavia)
- TL33 Epilessia Ipotalamica
S. Incardona, R. Verniccio, M. Proietto, G. Miano, R. Biondi (Catania)
- TL34 Crisi epilettiche a semeiologia "psicogena": quando la diagnosi non è facile
A. Magaudda, R. Tallarico, A. Laganà, L. Volpi, G. Rubboli, R. Musolino (Messina, Bologna)
- TL35 La gestione dell'osteoporosi e delle sue complicanze nei pazienti epilettici in terapia: una proposta
S. Meregalli, A. Gatti, C. Mapelli (Milano)
- TL36 Epilessie temporali sintomatiche di sclerosi temporale mesiale: sono destinate alla farmacoresistenza? Esperienza clinica nell'AUSL di Ravenna
P. Ricciardelli, A.R. Guidi, R. Fabbri, E. Scarpa, F. Gatto, D. Miserocchi, D. Passarelli (Ravenna)
- TL37 Crisi epilettiche secondarie a gliomi cerebrali maligni *de novo* in fase di sviluppo iniziale: reperti neuroradiologici e correlazioni elettrocliniche.
R. Rossi, A. Figus, A. Ticca (Nuoro)
- TL38 Valutazione prechirurgica di pazienti con epilessia farmacoresistenti; una casistica torinese
R. Colonna, E. Montalenti, P. Benna (Torino)

POSTER

EPILESSIA CLINICA: BAMBINI

Discussants: *Susanna Casellato (Sassari)*
Luisa Comenale Pinto (Napoli)
Elena Fontana (Verona)

- TL39 **Epilessia assenza prima dei tre anni: l'esordio precoce può essere predittivo per un outcome sfavorevole?**
M. Pinci, C. Cerminara, V. Bagnolo, P. Curatolo (Roma)
- TL40 **La Sindrome degli Spasmi Infantili: follow-up cognitivo di una casistica di pazienti**
S. Conti, F. Moscano, E. Franzoni (Bologna)
- TL41 **Epilessia e gravidanza: valutazione dello sviluppo cognitivo nei bambini nati da donne con epilessia**
E. Antiga, V.C. Monetti, E. Fallica, E. Cesnik, V. Govoni, P. Milani, E. Stoppa, C. Monaldini (Ferrara)
- TL42 **Disturbi specifici dell'apprendimento ed epilessie idiopatiche**
M. Meloni, L. Fontanillas, R. Chifari, M. Lodi, M. Viri, A. Romeo (Milano, Crema)
- TL43 **Compromissione delle abilità motorie ed epilessia con anomalie epilettiformi focali lateralizzate a destra in età evolutiva**
C. Olivito, C. Deodato, E. Di Bella, L. Guerriero, M. Lamberti, M.R. Piperata, M. Briguglio, D.L. Sgro, M. Spanò, G. Tortorella (Messina)
- TL44 **Stato di male focale sensibile alla piridossina in soggetto con quadro malformativo cerebrale**
E. Vanadia, D. Buffa, F. Consolo, D. Manzoni, G. Santangelo, E. Trapolino, F. Vanadia (Palermo)
- TL45 **Disturbo selettivo transitorio della funzione visiva durante scariche EEG posteriori: studio neurofisiologico e neuropsicologico in pazienti con sindrome CEC**
P. Bonanni, M. Gubernale, S. Negrin, C. Durisotti, P. Garofalo, G. Gobbi (Conegliano Veneto, Vicenza, Bologna)



- TL46 Variabilità clinico-elettroencefalografica in pazienti con malformazione dello sviluppo corticale tipo polimicrogiria bilaterale
M.R. Tedde, A. Errani, B. Bernardi, M.C. Scaduto, A. Posar, M. Santucci (Bologna)
- TL47 Correlazione tra la topografia dei parossismi intercritici e l'evoluzione clinica nell'epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali: uno studio retrospettivo
D.M. Simula, C. Bonu, A.F. Salis, M. Tondi, S. Casellato (Sassari)
- TL48 Manifestazioni epilettiche associate ad ipomelanosi di Ito: analisi di due casi
I. Mantellassi, A. Bonuccelli, A. Orsini, I. Sammartino, G. Taddeucci (Pisa)
- TL49 Le crisi ipermotorie in età pediatrica: descrizione di due casi
M. Spanò, G. Pustorino, C. Olivito, G. Di Rosa, D.L. Sgro, V. Cigala, G. Cardile, A. Saporoso, R. Urbano, S. Circo, L. Zizzo, A. Dell'Era, A.N. Polito, P.L. Marzocco, G. Tortorella (Messina, Foggia)
- TL50 Sindrome di Sturge-Weber senza angioma faciale: descrizione di 3 casi
L. Siri, L. Giordano, L. Tassi, M. Cossu, M.G. Baglietto (Genova, Brescia, Milano)

FARMACI E TERAPIE ALTERNATIVE

Discussants: *Renato Galli (Pisa)*

Francesco Pisani (Messina)

Pierangelo Veggiotti (Pavia)

Gaetano Zaccara (Firenze)

- TL51 Levetiracetam (LEV) e indici di funzionalità epatica: nessun problema?
M. Broli, F. Provini, I. Naldi, F. Bisulli, F. Pittau, L. Licchetta, C. Stipa, B. Mostacci, C. Sama, R. Riva, A. Baruzzi, P. Tinuper (Bologna)
- TL52 Levetiracetam endovena in età pediatrica: sicurezza e tollerabilità
E. Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi (Ancona)

POSTER

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

- TL53 Mioclono corticale post anossico
S. Musho Ilbeh, M. Simonetto, D. Stokelj, M. Mazzucco, M. Tomaselli, G. Pizzolato, F. Monti (Trieste)
- TL54 Effetti del levetiracetam ev. sulle anomalie EEG, in bambini affetti da epilessia benigna a punte centro temporali (BECTS) di nuova diagnosi.
Un fattore predittivo della risposta clinica?
C. Nocerino, R.M. Cuomo, A. Gargiulo, N. Savarese, C. Ascolese, O. Cozzolino, V. Todisco, M. Sannino, R. Balestrieri, M. R. Imperato, G. Schettino (Napoli, Castellammare di Stabia)
- TL55 Effetto di levetiracetam endovena sulle anomalie epilettiformi intercritiche in pazienti con epilessia parziale
C. Varrasi, M. Mula, G. Strigaro, P. Prandi, F. Monaco, R. Cantello (Novara)
- TL56 Valutazione dell'efficacia del levetiracetam nello Stato Epilettico in pazienti sottoposti a monitoraggio EEG continuo
P. Pulitano, F. Randi, A. Nardella, S. Pro, O. Mecarelli (Roma)
- TL578 Monoterapia e politerapia con levetiracetam in epilessia: relazione dose-efficacia e variabili di risposta
D. Perini, C. Pecori, R. Galli, M. Guida, C. Pizzanelli, A. Iudice (Pisa)
- TL58 **Efficacia del levetiracetam nell'epilessia frontale notturna farmaco resistente**
A. Garifoli, G. Vitale, E. Bruno, V. Sofia, M. Zappia (Catania)
- TL59 Zonisamide in add-on in pazienti con epilessia farmaco-resistente: preliminare di efficacia e tollerabilità
M. Pagliuca, V. Manzo, V. Andreone, M. Rippa, S. Vitolo, C. Florio (Napoli)
- TL60 Zonisamide, peso corporeo e aspetti comportamentali
A. Piazzini, K. Turner, V. Chiesa, A. Vignoli, E. Gardella, F. La Briola, R. Canger, M.P. Canevini (Milano)



- TL61 Efficacia e tollerabilità della zonisamide in add-on nel trattamento dell'epilessia secondaria a neoplasia cerebrale
M. Maschio, L. Dinapoli, B. Jandolo (Roma)
- TL62 Terapia add-on con zonisamide in pazienti farmaco-resistenti: efficacia e tollerabilità
B. Frassine, P. Accorsi, F. Beccaria, C. Cortesi, J. Galli, P. Martelli, M. Meloni, L. Perego, A. Romeo, G. Savino, F. Teutonico, P. Veggiotti, G. Capovilla (Mantova, Brescia, Milano, Pavia)
- TL63 Zonisamide in "add-on" nelle epilessie focali farmaco-resistenti: analisi di una casistica di 20 pazienti
E. Cesnik, V.C. Monetti, E. Fallica, E. Antiga, V. Govoni, F. Preda (Ferrara)
- TL64 Efficacia clinica ed EEG della zonisamide nell'epilessia mioclono-astatica
I. Chillotti, D. Simula, M. Scioni, M. Asunis, F. Madeddu, S. Casellato, D. Pruna (Cagliari, Sassari)
- TL65 Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità della zonisamide come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente
V. Durante, G. Boero, T. Francavilla, M. Santosabato, M. Plantamura, N. Pietrafusa, F. Maulucci, M. Ladogana, P. Lamberti, M. Trivisano, A. La Neve (Bari, Taranto, Foggia)
- TL66 Efficacia dell'oxcarbazepina in add-on e funzioni cognitive: presentazione di un caso clinico
G.G. Salerno, I. Leo, A. Errani, C. Garone, V. Marchiani, E. Franzoni (Bologna)
- TL67 Impatto dei polimorfismi genetici del CYP3A sui livelli plasmatici di Carbamazepina
M. Viana, L. Magliulo, M.G. Scordo, S. Fallarini, C. Varrasi, M.L. Dahl, M. Mula, R. Cantello, G. Lombardi, F. Monaco (Novara, Uppsala)
- TL68 Valproatemia in un gruppo di bambini trattati con depakin microsfere successivamente a depakin soluzione
E. Tozzi Alleva, A. Di Fonzo, P. Aloisi, M. Laus, C. D'Egidio, A. Verrotti (L'Aquila, Chieti)

POSTER

G
I
O
V
E
D
I

21

M
A
G
G
I
O

- TL69 Stato di male refrattario in pazienti con Sindrome di Panayiotopoulos: efficacia del VPA endovenoso
F. La Briola, A. Vignoli, E. Zambrelli, V. Chiesa, M. Savini, E. Gardella, R. Canger, M.P. Canevini (Milano)
- TL70 Risultati preliminari dell'utilizzo di rufinamide in add-on su un campione di soggetti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut
G. Pustorino, M. Spanò, V. Cigala, M. Lamberti, V. Di Bella, C. Olivito, A. Dell'Era, D.L. Sgro, G. Tortorella (Messina, Foggia)
- TL71 **Efficacia a lungo termine dello stiripentolo nella sindrome di Dravet: studio in aperto su 6 casi**
M.S. Vari, G. Prato, L. Siri, P. Striano, M.M. Mancardi, M.G. Baglietto, F. Zara, R. Gaggero (Genova, Savona)
- TL72 **Utilizzo, efficacia e tollerabilità dei farmaci AE di nuova generazione**
P. Li Voti, L. Rocchi, A. Albanesi, A. Zarabla, P. Pulitano, O. Mecarelli (Roma)
- TL73 I farmaci antiepilettici nelle metastasi cerebrali: tollerabilità, efficacia e impatto sull'aspettativa di vita
B. Jandolo, M. Maschio, L. Dinapoli, S. Gomellini, V. Ferraresi, F. Sperati (Roma)
- TL74 **Studio osservazionale prospettico sulla terapia antiepilettica in pazienti neuro-oncologici sottoposti a craniotomia**
E. Bartolini, D. Perini, M. Baldini, V. Pelliccia, R. Vannozzi, A. Iudice (Pisa)
- TL75 Dieta chetogena e livelli ematici difenobarbital ed acido valproico nel primo mese di trattamento
A. D'Aniello, S. Arcieri, F.F. Operto, E. Ammendola, T. Messina, A. Pascotto, G. Coppola (Napoli)

NUOVE TECNICHE DI NEUROIMMAGINE IN EPILESSIA

Responsabili: *Carlo Di Bonaventura, Stefano Francione*

SALA SIRENE

- 08:30 - 08:45** **Introduzione**
Carlo Di Bonaventura (Roma) - Stefano Francione (Milano)
- 08:45 - 09:30** **Lettura Magistrale**
Il ruolo delle neuroimmagini in epilessia
Patrick Chauvel (Marsiglia)
- I Sessione** **ALLA RICERCA DELLA LESIONE PERDUTA**
- Moderatori:** *Sossio Cirillo (Napoli)*
Renzo Guerrini (Firenze)
Gioacchino Tedeschi (Napoli)
- 09:30 - 09:50** L'1.5 Tesla sotto la lente elettro-clinica
Alberto Citterio (Milano)
- 09:50 - 10:10** Cosa aggiungono il 3 Tesla e la spettroscopia
Bruno Bernardi (Bologna)
- 10:10 - 10:30** Tecniche di post-processing
Angelo Labate (Catanzaro)
- 10:30 - 11:00** **Comunicazioni sul tema**
- 10:30 - 10:40** Epilessia del lobo temporale farmaco-resistente: alterazioni metaboliche dell'ippocampo evidenziate mediante spettroscopia singe-voxel (1HMRS) con apparecchio 3 Tesla
E. Marini, S. Battaglia, A.F. Marliani, R. Agati, G. Rubboli, L. Volpi, R. Michelucci, M. Giulioni, M. Leonardi, P. Agati (Bologna)

V
E
N
E
R
D
I

22

M
A
G
G
I
O



10:40 - 10:50 Voxel-based morphometry in pazienti con epilessia del lobo temporale associata a sclerosi ippocampale

A. Cerasa, A. Labate, L. Mumoli, U. Aguglia, A. Quattrone, A. Gambardella
(Catanzaro, Cosenza, Reggio Calabria)

10:50 - 11:10 **Visione poster e pausa caffè**

II Sessione FUNZIONE, DISFUNZIONE E RIORGANIZZAZIONE

Moderatori: *Giorgio Lo Russo* (Milano) *Flavio Villani* (Milano)

11:10 - 11:30 fMRI nelle funzioni sensoriali

Paolo Manganotti (Verona)

11:30 - 11:50 fMRI nel linguaggio e nel movimento

Paolo Vitali (Milano)

11:50 - 12:10 fMRI nella memoria e nelle emozioni

Stefano Meletti (Modena)

12:10 - 12:40 **Comunicazioni sul tema**

12:10 - 12:20 Integrare la valutazione neurofisiologica invasiva con le nuove tecniche di neuroimmagine per ottimizzare l'approccio chirurgico nelle epilessie della regione sensitivo-motoria

S. Francione, F. Cardinale, A. Citterio, A. Moscato, R. Mai, I. Sartori, L. Castana, L. Nobili, M. Cossu, L. Tassi, G. Lo Russo (Milano)

12:20 - 12:30 Valutazione della memoria mediante fMRI in soggetti normali e possibile applicazione all'iter pre-chirurgico in pazienti con epilessia del lobo temporale

C. Rosazza, L. Minati, F. Ghielmetti, F. Deleo, P. Vitali, L. D'Incerti, A.R. Giovagnoli, A. Riva, R. Spreafico, M.G. Bruzzone, F. Villani (Milano)

V
E
N
E
R
D
I

22

M
A
G
G
I
O

NUOVE TECNICHE DI NEUROIMMAGINE IN EPILESSIA

Responsabili: *Carlo Di Bonaventura, Stefano Francione*

V
E
N
E
R
D
I

22

M
A
G
G
I
O

- 12:30 - 12:40 **Epilessia in amaurosi congenita di Leber e alterazione della via visiva riconoscibile solo con DTI**
F. Teutonico, P. Veggiotti, E. Fazzi, C. Uggetti, S. Signorini, S. Bastianello, M. Fasce, U. Balottin (Pavia)
- 12:40 - 13:30 **Colazione di lavoro**
- III Sessione DALLA ZONA EPILETTOGENA AL NETWORK EPILETTOGENO**
**Moderatori: *Giovanni Ambrosetto (Bologna)*
*Stefano Francione (Milano)***
- 13:30 - 13:50 **PET e SPECT**
Carmen Barba (Firenze)
- 13:50 - 14:10 **Coregistrazione EEG/fMRI**
Carlo Di Bonaventura (Roma)
- 14:10 - 14:30 **MEG, DTI e misure di connettività**
Stefano Seri (Birmingham, UK)
- 14:30 - 15:20 **Lettura Magistrale**
Tecniche multimodali e futuro delle neuroimmagini
Jean Gotman (Montreal, Quebec)
- 15:20 - 15:50 **Comunicazioni sul tema**
- 15:20 - 15:30 **Dalla Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) al network epilettogeno: studio di "effective connectivity" durante crisi parziali complesse**
A.E. Vaudano, S. Petrucci, C. Di Bonaventura, M. Carni, L. Lapenta, J. Fattouch, G. Egeo, F. Bonini, S. Casciato, S. Gagliardi, V. Nucciarelli, L. Lemieux, A.T. Giallonardo (Roma, Londra)



15:30 - 15:40 Valore localizzatore della SPET durante crisi provocata farmacologicamente nelle epilessie extratemporali

D. Di Giuda, C. Barba, D. Policicchio, F. Fuggetta, F. Papacci, M. Meglio, G. Colicchio (Roma, Firenze)

15:40 - 15:50 **Disfunzione dopaminergica con caratteristiche simili in pazienti con sindrome del cromosoma 20 ad anello ed epilessia temporale: studio pre e post-sinaptico mediante SPECT**

V. Chiesa, A. Del Sole, G. Lucignani, L. Giordano, F. La Briola, A. Vignoli, F. Elisei, L. Gilardi, R. Canger, M.P. Canevini (Milano, Brescia)

15:50 **CHIUSURA DEI LAVORI**

V
E
N
E
R
D
I

22

M
A
G
G
I
O

POSTER

**Discussants: *Roberto Cantello* (Novara)
Giampaolo Vatti (Siena)**

V
E
N
E
R
D
I
22
M
A
G
G
I
O

- NI01 Identificazione automatica dell'ippocampo mediante trasformazioni non rigide nella valutazione pre-chirurgica di pazienti con epilessia farmaco-resistente
G. Di Gennaro, F. Sebastiano, P. Quarato, A. Sparano (Pozzilli)
- NI02 La topografia del corpo calloso studiata con la risonanza funzionale e la trattografia del tensore di diffusione in soggetti con epilessia farmaco-resistente operati di callosotomia parziale
A. Paggi, A. Ortenzi, N. Foschi, M. Fabri, G. Polonara, G. Mascioli, U. Salvolini, T. Manzoni (Ancona)
- NI03 Ruolo della 18FDG-PET nelle epilessie focali: presentazione di una casistica pediatrica
D. Brunetto, C. Garone, V. Valenti, V. Marchiani, F.C. Moscano, V. Gentile, I. Cecconi, D.M. Cordelli, E. Franzoni (Bologna)
- NI04 Un approccio metodologico integrato nello studio delle epilessie focali non sintomatiche dell'infanzia
A. Boni, M. Filippini, S. Giovannini, M. Giannotta, A. Pini, P. Visconti, M. Filippini, A. Guerra, G. Gobbi (Bologna)
- NI05 FDG-PET in epilessia temporale criptogenetica: studio della progressione di malattia
F. Dainese, E. Cracco, F. Paladin (Venezia)
- NI06 Modificazioni emodinamiche ictali correlate alla vertigine epilettica
S. Petrucci, L. Lapenta, F. Bonini, S. Casciato, S. Gagliardi, J. Fattouch, C. Di Bonaventura, G. Egeo, A.E. Vaudano, M. Manfredi, M. Prencipe, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)



NI07

EEG/fMRI in epilessia: comparazione fra metodi di analisi "Model Free" e "Model Based"

M. Carnì, C. Di Bonaventura, J. Fattouch, A.T. Giallonardo, G. Egeo, A.E. Vaudano, F. Bonini, S. Casciato, S. Petrucci, L. Lapenta, V. Nucciarelli, S. Gagliardi, M. Manfredi, S. Petrucci, M. Prencipe, B. Maraviglia (Roma)

V
E
N
E
R
D
I

22

M
A
G
G
I
O

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

I
N
F
O
R
M
A
Z
I
O
N
I

S
C
I
E
N
T
I
F
I
C
H
E

PREMI PER I MIGLIORI CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Sono stati istituiti dalla LICE otto premi per i migliori contributi di giovani ricercatori, ciascuno di € 1.000,00. Tutti i contributi in concorso (comunicazioni orali e poster) sono evidenziati in rosso.

I vincitori saranno notificati entro il 31 maggio

CERTIFICATI DI PARTECIPAZIONE

I certificati verranno rilasciati esclusivamente il giorno 22 maggio a conclusione dei lavori



CREDITI FORMATIVI ECM - Provider

L'evento é stato accreditato con 13 crediti formativi per le seguenti figure professionali: Neurologi, Neuropsichiatri Infantili, Neurochirurghi, Neurofisiopatologi e Pediatri (unico accreditamento dal 20 al 22 maggio).

Al fine di ottenere i crediti ECM il partecipante dovrà:

- * ritirare e compilare (in ogni sua parte) la scheda che verrà consegnata (schede incomplete non verranno prese in considerazione ai fini dell'ottenimento dei crediti).
Tale scheda riporterà i dati anagrafici ed il modulo di valutazione dell'evento
- * ritirare e compilare il questionario a risposta multipla
- * riconsegnare la scheda ed il questionario al termine dell'evento formativo
- * garantire il 100% della propria presenza in aula

ABSTRACT

Tutti i lavori selezionati come comunicazioni orali, poster/video sono raccolti nel CD-ROM a disposizione presso lo stand



ATTI DEL CONGRESSO

Verranno pubblicati esclusivamente on-line sul sito istituzionale www.lice.it.

Le relazioni dovranno essere redatte secondo le norme indicate dall'editore e già comunicate a tutti gli autori al momento dell'accettazione del contributo e dovranno essere consegnate al personale della Medical Communications, presente al congresso, entro e non oltre le ore 12:00 di giovedì 21 maggio. I lavori non consegnati in tempo utile e/o non compilati secondo le norme redazionali, non verranno presi in considerazione per la pubblicazione



CENTRO PROIEZIONI

Il centro proiezioni, situato nei pressi della segreteria ed indicato da segnaletica, sarà a disposizione di tutti i relatori a partire da martedì 19 maggio dalle ore 08:00 e per tutta la durata del congresso

LINEE GUIDA PER MODERATORI E RELATORI

Al Moderatore si richiede di

- individuare la sala dove si svolge la sessione in tempo debito
- essere in sala almeno 10 minuti prima dell'inizio della sessione stessa
- far rispettare rigorosamente i tempi assegnati alla sessione ed alle singole relazioni

Al Relatore si richiede di

- individuare la sala dove si svolge la sessione in tempo debito
- consegnare il CD-Rom o la chiave USB, contenente i contributi visivi della propria presentazione, il giorno prima se possibile, o comunque almeno 3 ore prima dell'inizio della sessione al centro proiezioni
- essere nella sala almeno 10 minuti prima dell'inizio della sessione stessa
- rispettare i tempi assegnati

Se si affigge un poster

- i porta poster sono numerati ed il poster va montato sul pannello corrispondente al numero assegnato
- i poster potranno essere affissi a partire dal 19 maggio ore 11:00
- l'autore dovrà essere presente di fronte al proprio poster durante la sessione assegnata
- i lavori resteranno in visione sino a venerdì 22 maggio ore 12:50 e dovranno essere rimossi entro le ore 16:00
- la Segreteria declina ogni responsabilità per la perdita o il danneggiamento dei poster non ritirati
- il materiale necessario per l'affissione verrà fornito dalla Segreteria

SIMPOSI

Il programma di ogni singolo Simposio è riportato nell'opuscolo allegato

ESPOSIZIONE TECNICO FARMACEUTICA

Osserverà gli orari dei lavori congressuali

INFORMAZIONI GENERALI

I
N
F
O
R
M
A
Z
I
O
N
I

G
E
N
E
R
A
L
I

QUOTE DI ISCRIZIONE

Soci LICE	€ 585,00
Non Soci	€ 655,00
Giovani (età inferiore ai 35 anni)	€ 315,00 *
Iscrizione giornaliera Soci LICE	€ 205,00
Iscrizione giornaliera non Soci	€ 225,00
Iscrizione Espositori	€ 250,00

* viene richiesta copia del documento d'identità

Iva
20%
inclusa

Le quote comprendono:

Partecipanti

- la partecipazione ai lavori scientifici
- il CD-Rom contenente gli Abstract
- le pause caffè e le colazioni di lavoro secondo quanto specificato nel programma
- cena di benvenuto
- cena sociale

Giovani età inferiore ai 35 anni ed Espositori

- la partecipazione ai lavori scientifici
- il CD-Rom contenente gli Abstract
- le pause caffè e le colazioni di lavoro secondo quanto specificato nel programma
- cena di benvenuto

Giornaliera

- la partecipazione ai lavori scientifici
- il CD-Rom contenente gli Abstract
- le pause caffè e la colazione di lavoro di pertinenza della giornata prescelta



SOSTITUZIONE NOMINATIVI

Per ogni “cambio nome” verrà addebitata una penale di € 40,00 (IVA 20% inclusa)

RINUNCE

Nessun rimborso è previsto per cancellazioni comunicate dopo il 7 aprile

CENA DI BENVENUTO

È prevista martedì 19 maggio alle ore 21:15 presso l' **Hotel Hilton Sorrento Palace**.

È richiesto l'invito

CENA SOCIALE

È prevista giovedì 21 maggio alle ore 20:30 presso **Castello Giusso** (Vico Equense).

È richiesto l'invito

INVITI CENA DI BENVENUTO E CENA SOCIALE

Chi desidera parteciparvi ed è sprovvisto di invito potrà acquistarlo presso la Segreteria entro e non oltre:

19 maggio ore 13:00 - Cena di Benvenuto (€ 80,00)

20 maggio ore 11:00 - Cena Sociale (€ 130,00)

TRASFERIMENTO CENA SOCIALE

Il trasferimento è previsto esclusivamente dall'Hotel Hilton Sorrento Palace

INTERNET POINT

Presso il Centro Proiezioni è a disposizione dei partecipanti l'accesso ad internet

COLAZIONI DI LAVORO

Ad ogni partecipante verrà richiesto il buono giornaliero consegnato nel kit congressuale

BADGE

L'accesso alle sessioni scientifiche sarà consentito esclusivamente agli iscritti al congresso

I
N
F
O
R
M
A
Z
I
O
N
I

G
E
N
E
R
A
L
I

RINGRAZIAMENTI

R
I
N
G
R
A
Z
I
A
M
E
N
T
I

Cyberonics®



hhc Human Health Care



Lilly

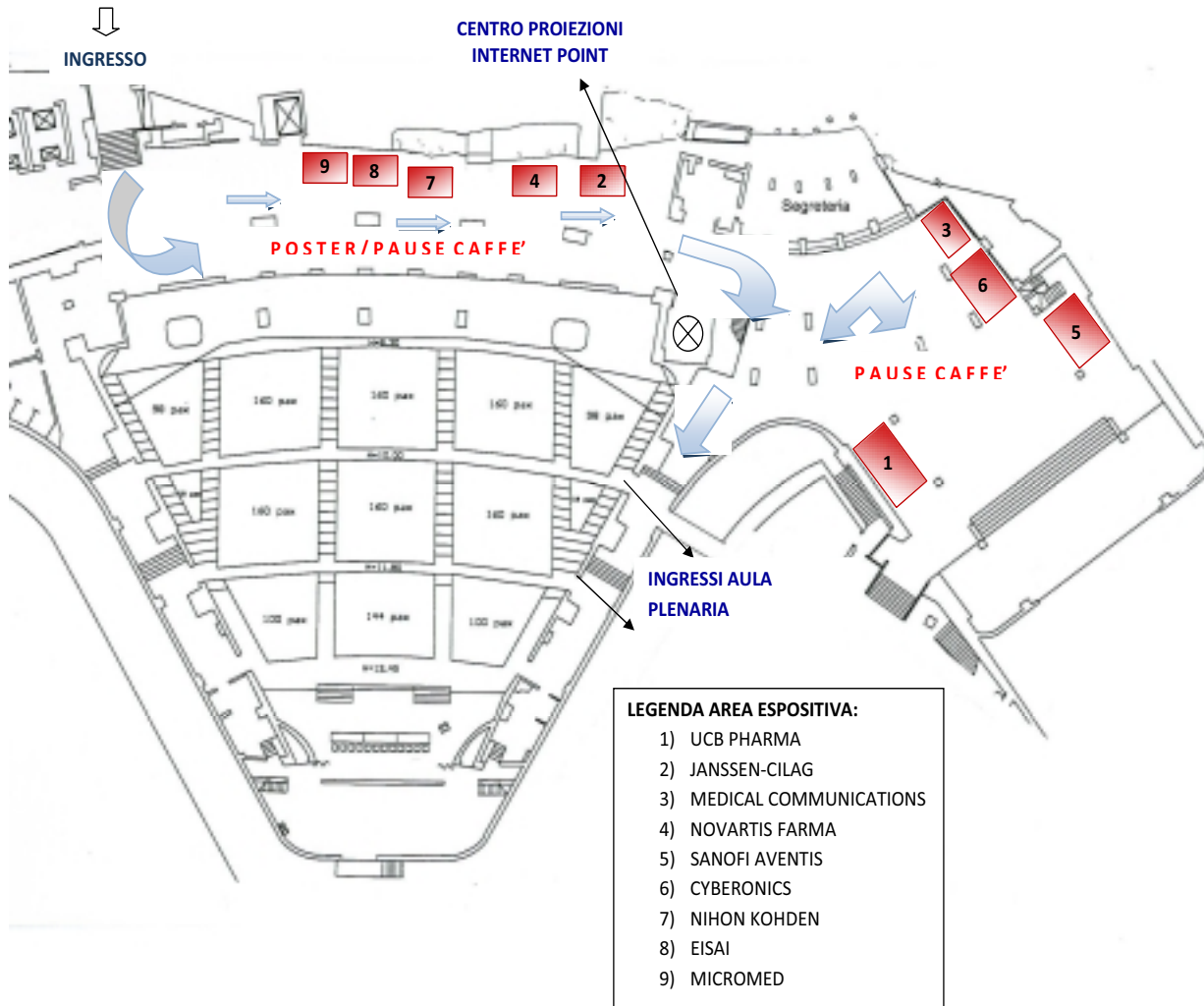
Risposte che contano.



micromed



PLANIMETRIA



P
L
A
N
I
M
E
T
R
I
A

Utilità del mapping dell'entropia nelle assenze

*U. Aguglia, N. Mammone⁽³⁾, V. Cianci^(1,2), F. La Foresta⁽³⁾, A. Labate⁽²⁾, A. Gambardella⁽²⁾,
F. Pucci⁽²⁾, M. Elia⁽⁴⁾, V. Sofia⁽⁵⁾, F.C. Morabito⁽³⁾*

⁽¹⁾ Centro Regionale Epilessie, Presidio Riuniti, Reggio Cal.

⁽²⁾ Università Magna Graecia di Catanzaro

⁽³⁾ DIMET - Università Mediterranea di Reggio Calabria

⁽⁴⁾ IRCSS Oasi Troina

⁽⁵⁾ Clinica Neurologica, Università di Catania

Numerosi dati sperimentali e clinici hanno accertato che le crisi epilettiche sono legate ad un'ipersincronizzazione dell'attività elettrica cerebrale: misurare in tempo reale tale sincronizzazione e mapparla sullo scalpo potrebbe svelare importanti aspetti dell'evoluzione del cervello verso una crisi [1]. L'entropia è un parametro matematico che consente di stimare il grado di "ordine" di un sistema e potrebbe essere in grado di fornire informazioni circa l'ipersincronizzazione dell'attività EEG. Obiettivo di questo lavoro è stato quello di stimare l'entropia di Renyi di tracciati EEG di 11 pazienti affetti da assenze e di 16 soggetti normali, mappare in 2-D la distribuzione dell'entropia sullo scalpo e osservarne le eventuali relazioni con l'attività epilettiforme, dalla fase inter-critica fino a quella post-critica.

Sono stati analizzati 15 tracciati a 19 canali registrati in 11 pazienti (5 maschi, di età compresa fra 5 e 14 anni, media 7.5) affetti con piccolo-male assenze dell'infanzia o dell'adolescenza e 16 tracciati di soggetti normali (6 maschi, di età compresa fra 6 e 20 anni, media 15.5). La diagnosi di tipo di epilessia è stata effettuata seguendo i criteri della ILAE (1989) [3]. I tracciati, aventi una durata media di 47.2 minuti, sono stati analizzati calcolando l'entropia secondo Renyi [2] su finestre non sovrapposte della durata di un secondo. L'entropia è stata poi mappata in 2-D ed è stato creato un filmato che mostra l'evoluzione temporale del mapping per tutta la durata del tracciato, attraversando le diverse fasi critiche.

In tutti i pazienti, l'entropia è risultata stabilmente bassa (suggestiva di elevato ordine o "ipersincronizzazione") nelle regioni frontali e temporali, bilateralmente. Sorprendentemente, nessuna differenza era osservata, sia in termini di entità che di localizzazione dell'entropia, fra lo stato critico e quello intercritico. Nel gruppo di controllo l'entropia sullo scalp è risultata distribuita in modo casuale.

Questi risultati indicano l'esistenza di un'alterazione funzionale fronto-temporale bilaterale intercritica sovrapponibile a quella critica, finora non rilevata con le metodiche EEGrafiche convenzionali in pazienti con assenze, aprendo così un'interessante prospettiva per futuri studi.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] Mammone N., Morabito F. C., Principe J. C., "Visualization of the Short Term Maximum Lyapunov Exponent Topography in the Epileptic Brain", Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006; 1: 4257-60.
- [2] Hild K. E. II, Erdogmus D., and Principe J. C. On-line minimum mutual information method for time varying blind source separation. In: Proceedings of 3rd International Conference on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation; ICA; 2001: 126-131.
- [3] Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

Effetto del Levetiracetam , e di altri farmaci antiepilettici verso la sopravvivenza/morte cellulare in linee cellulari umane di origine neuronale e/o linfoide in vitro

A. Ascolani¹, C. Matteucci², C. Caltagirone^{1,3}, B. Macchi^{1,3}

¹Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma “Tor Vergata”, Roma

²Dipartimento di Medicina sperimentale e Scienze Biomediche, Università di Roma “Tor Vergata”

³IRCCS S. Lucia Roma

Recentemente una serie di studi hanno messo in luce alcuni effetti biologici degli antiepilettici come quella di modulatori di fattori prodotti dalle cellule del cervello, dell' infiammazione e nei riguardi della trascrizione genica regolata dagli enzimi nucleari istone deacetilasi. Fra questi effetti è stata riconosciuta un' attività anche nei confronti della morte cellulare. Tuttavia non è chiaro come questo avvenga nelle cellule umane.

Il presente studio intende comparare l' attività di Levetiracetam (LEV), Valproato (VPA), Fenitoina (PHT) e Carbamazepina (CBZ) verso la morte cellulare in cellule umane di origine neuronale e/o linfoide in vitro. Metodi: L' attività citotossica è stata valutata come inibizione dell' attività metabolica cellulare con il saggio MTS, mentre la morte cellulare per apoptosi è stata valutata come percentuale di nuclei ipodiploidi, espressione di Annessina-V nelle cellule trattate e attivazione di caspasi.

Mentre il LEV non mostrava citotossicità PHT e CBZ hanno mostrato una potente attività di inibizione dell' attività metabolica cellulare verso le linee cellulari SH-SY5Y, PC12 e MOLT-3. Inoltre VPA era in grado di indurre apoptosi mentre PHT e CBZ causavano preferenzialmente sia apoptosi che necrosi. Dato che il LEV non aveva mostrato alcuna citotossicità verso i bersagli saggiati, si è voluto indagare se potesse esercitare un effetto protettivo nei riguardi della morte per apoptosi indotta in seguito a trattamento delle cellule con perossido di idrogeno. I risultati hanno evidenziato che il LEV al contrario di quanto osservato nel caso del VPA era in grado di proteggere le cellule dall' insulto apoptotico del perossido di idrogeno attraverso l' inibizione della formazione di nuclei ipodiploidi e dell' attivazione di caspasi.

Questi risultati preliminari suggeriscono che farmaci antiepilettici possono esercitare differenti effetti biologici, anche opposti nei riguardi della sopravvivenza/ morte cellulare. Pertanto comprendere come i farmaci antiepilettici influenzino l'equilibrio fra sopravvivenza e morte cellulare potrebbe servire a chiarire un loro possibile ruolo di prevenzione della malattia.

Ringraziamenti: UCB ha parzialmente sostenuto questi studi grazie a un finanziamento non vincolato.

Ricerca di un nuovo locus genico per adpeaf in una grande famiglia di origine brasiliana

F. Bisulli, I. Naldi, G. Castegnaro, P. Magini*, T. Pippucci*, L. Licchetta, F. Pittau, B. Mostacci, L. Di Vito, C. Stipa, D. Capannelli, M. Seri*, C. Nobile§, P. Tinuper*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, * Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna, §CNR-istituto di Neuroscienze, Università di Padova

L'Epilessia Parziale Autosomica Dominante con Sintomi Uditivi (Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features: ADPEAF) è una sindrome epilettica benigna caratterizzata da aure uditive spesso seguite da secondaria generalizzazione. Possono associarsi afasia critica e sintomi visivi che suggeriscono un'origine neocorticale delle crisi dal lobo temporale laterale, da qui l'acronimo proposto di ADTLE (Autosomal Dominant Lateral Temporal Epilepsy). Circa la metà delle famiglie descritte fino ad oggi presentano mutazioni del gene LGI1 (leucin rich glioma inactivated 1) suggerendo una eterogeneità genetica della sindrome. Scopo dello studio è quello di identificare un nuovo gene, diverso dall'LGI1, responsabile della ADPEAF e migliorare la conoscenza sulle caratteristiche cliniche e genetiche di questa sindrome focale.

Recentemente abbiamo osservato una numerosa famiglia di origine brasiliana. La famiglia è giunta alla nostra osservazione attraverso la probanda che si è rivolta a noi all'età di 46 anni per crisi con sintomi uditivi e rare crisi secondariamente generalizzate.

Tutti i membri della famiglia, tranne la probanda, risiedono in Brasile. Abbiamo pertanto ottenuto l'approvazione da parte del Comitato Etico non solo di Bologna ma anche di Recife (Brasile) e, dopo due sopralluoghi, abbiamo raccolto informazioni cliniche preliminari e campioni di DNA di oltre 60 componenti della famiglia. La famiglia è composta da 176 membri (esclusi i coniugi) di cui 15 affetti (3 deceduti). Tutti i soggetti affetti viventi presentano crisi precedute da sintomi uditivi. Il sequenziamento diretto dell'intera regione codificante del gene LGI1 non ha mostrato mutazioni nella probanda. Inoltre i membri della famiglia sono stati genotipizzati per 4 marcatori microsatellitari, posizionati nella regione cromosomica di LGI1. Questo locus è stato escluso sia dall'analisi parametrica di linkage, utilizzando il programma SIMWALK2, sia dall'analisi di segregazione degli aplotipi. Questi marcatori non segregavano nella famiglia assieme alla malattia, portando all'esclusione del locus dal coinvolgimento nella malattia.

Per effettuare la simulazione a due punti è stato utilizzato il programma SLINK (Weeks et al., 1990), il quale utilizzando un locus marker con 5 alleli, ognuno con frequenza di 0.25, ha calcolato un LOD score medio di 2.4 e massimo di 3.8, a frazione di ricombinazione 0, su 1000 simulazioni. Per effettuare la simulazione a più punti sono stati utilizzati i programmi SLINK e SUP (Lemire, 2006) al fine di generare genotipi legati al trait nella famiglia su 100 simulazioni. I corrispondenti valori di LOD score sono stati calcolati dal programma SIMWALK2 (Sobel et al., 1996). Sono stati poi calcolati il LOD score medio e massimo, il medio inteso come la media dei valori massimi di ogni simulazione, il massimo inteso come il valore massimo ottenuto nelle 100 simulazioni. I valori ottenuti sono stati di 3.4 e 4.7, rispettivamente.

Descriviamo una famiglia brasiliana con ADPEAF in cui la totalità dei membri affetti presenta un'aura uditiva che precede gli attacchi epilettici. La famiglia, di 4 generazione con 12 membri affetti, risulta altamente informativa per uno studio di linkage finalizzato all'individuazione di un secondo locus genico responsabile della sindrome.

Valore localizzatorio dello “swimming automatism” nelle crisi ipermotorie: studio video-poligrafico e/o seeg di quattro pazienti

G. Cantalupo, L. Tassi, D. Caputo*, S. Francione*, R. Mai*, A. Parmeggiani°, G. Ambrosetto°*

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma

*Centro "C. Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson, Ospedale Niguarda, Milano

°Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Le crisi ipermotorie sono caratterizzate semeiologicamente da automatismi motori bizzarri e complessi il cui singolo significato lateralizzante e/o localizzatorio è stato scarsamente e solo di recente studiato. Elementi semeiologici utili alla delimitazione della zona epilettogena nei casi farmaco-resistenti stanno però assumendo sempre maggior importanza da quando, oltre alla più comune origine frontale, per tali crisi è stata segnalata anche un'origine extrafrontale.

Tra i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente sottoposti a valutazione prechirurgica, sono stati individuati quattro pazienti con crisi a semeiologia ipermotoria il cui pattern motorio critico iniziale era caratterizzato da una rapida contrazione ritmica alternata degli addominali laterali. Sono state quindi analizzate le correlazioni anatomo-elettro-cliniche, al fine di determinare un eventuale valore localizzatorio di tale pattern motorio, denominato “swimming automatism” per la sua similitudine con i movimenti assiali caratteristici del nuoto di vertebrati inferiori.

Due pazienti sono stati indagati mediante registrazioni video-poligrafiche, mentre in due casi è stata necessaria l'esplorazione con elettrodi intracerebrali (SEEG) unilaterale emisferica destra. In entrambi i pazienti sottoposti a SEEG la scarica critica ha mostrato un'origine dalla corteccia del cingolo anteriore, dalla porzione mesiale della corteccia orbitaria e da F1 medio-anteriore. Un paziente è libero da crisi dopo l'exeresi di tali regioni e l'esame istologico ha mostrato la presenza di una displasia di Taylor nel cingolo ed in F1. La seconda paziente sottoposta a due interventi chirurgici, presenta attualmente ancora crisi notturne con frequenza settimanale. Nella terza paziente, indagata tramite video-poligrafia, la scarica critica coinvolgeva la regione prefrontale dorsolaterale di sn, sede di una lesione displastica, l'asportazione della quale ha determinato la completa scomparsa delle crisi. Nel quarto paziente, infine, non è stato possibile individuare l'origine della scarica mediante EEG da scalpo, tuttavia, le neuroimmagini evidenziano la presenza di una lesione verosimilmente displastica nel giro del cingolo anteriore di destra.

Tale dato semeiologico, se confermato in altri pazienti con le medesime localizzazioni critiche, potrebbe essere indicativo di un'origine delle crisi nella regione prefrontale, sia nel versante laterale che nel versante mesiale ed orbitario. Se poi anche la prevalenza destra fosse ribadita in ulteriori casi, lo “swimming automatism” acquisterebbe anche un significato lateralizzante.

L'ipotesi più probabile è che, comunque, per l'estrinsecarsi del pattern motorio, sia necessaria l'attivazione/disinibizione di un network neuronale, la cui localizzazione resta da determinare (corticale? sottocorticale?) ed il cui accesso corticale può avvenire da diverse strutture cerebrali.

EEG/fMRI in Epilessia: comparazione fra metodi di analisi “Model Free” e “Model Based”

M. Carni 1,2, *C. Di Bonaventura* 3, *J. Fattouch* 3, *A.T. Giallonardo* 3, *G. Egeo* 3, *A.E. Vaudano* 3, *F. Bonini* 3, *S. Casciato* 3, *S. Petrucci* 3, *L. Lapenta* 3, *V. Nucciarelli* 3, *S. Gagliardi* 3, *M. Manfredi* 3, *S. Petrucci* 3, *M. Prencipe* 3, *B. Maraviglia* 1

1 Enrico Fermi Center (Roma); Dipartimento di Fisica, Università di Roma “La Sapienza”

2 Servizio Prevenzione e Protezione-Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

3 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma “La Sapienza”

La metodica EEG/fMRI, cioè l'acquisizione simultanea di segnali elettroencefalografici (EEG) e di immagini di risonanza magnetica (fMRI), è un innovativo e potente strumento per rivelare le aree cerebrali coinvolte nelle variazioni metaboliche legate agli eventi epilettici rivelati dall'EEG. Un aspetto ancora non chiarito è se vi siano variazioni metaboliche del segnale rivelabili dalla fMRI ma non dall'EEG di scalp. Per chiarire questo aspetto fondamentale per la valutazione delle potenzialità dell'EEG/fMRI, abbiamo analizzato i dati con due diversi approcci: uno tradizionale, basato sull'utilizzo del modello lineare generale (GLM) detta “Model Based”, che tiene conto dell'informazione ottenute con l'EEG, e uno che non tiene conto del segnale EEG, detto “Model Free”, basato sull'analisi delle componenti indipendenti (ICA).

Abbiamo selezionato due pazienti: 1) N.M. (23 anni) con crisi parziale del lobo temporale nel contesto di un'epilessia parziale criptogenetica; 2) G.G. (21 anni), con crisi di assenza tipica nel contesto di un'epilessia generalizzata idiopatica.

I dati fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner per uso clinico da 1.5 T (Philips Gyroscan), due serie di 200 dinamiche temporali (EPI-Bold), ogni dinamica composta da 20 fette, TR=3s; TE=50ms; Matrice 64x64; FOV 240x240mm; spessore fetta di 5 mm; il segnale EEG è stato registrato utilizzando una apparecchiatura (cuffia, sistema di registrazione digitale) MR-compatibile (Micromed, Italia). I dati fMRI sono stati elaborati utilizzando SPM5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) e Group ICA Toolbox (<http://icatb.sourceforge.net/>). Per la comparazione tra i due metodi di analisi, abbiamo scelto le mappe generate con ICA in base ai seguenti criteri: 1) concordanza con l'ipotesi elettroclinica; 2) esclusione delle mappe legate agli artefatti strumentali, da movimento e fisiologici; 3) analisi di cross-correlazione tra la componente temporale ICA e regressori del modello GLM (convoluzione tra evento EEG e risposta emodinamica standard hrf).

Le mappe di correlazione mostrano aree di attivazione coincidenti tra i due metodi di analisi. Nell'analisi ICA vengono evidenziate ulteriori cluster di attivazioni che, in accordo con studi su soggetti sani riportati in letteratura, sono consistenti con il cosiddetto “Resting State Networks.”

Queste comprendono aree sensitive-motorie, visive, uditive, e da aree del molto discusso “Default Mode Network (DMN)”, precuneo e aree fronto-occipitali.

Abbiamo analizzato i risultati dell'analisi ICA di dati EEG/fMRI in pazienti con epilessia durante crisi parziale e generalizzata nei quali l'analisi basata sul modello GLM aveva già rivelato aree di attivazioni giudicate concordanti con le ipotesi elettrocliniche. Usando opportuni criteri di classificazioni delle componenti ICA è stato possibile identificare una o più componenti che corrispondono alle attivazioni riscontrate con il modello GLM. Le ulteriori attivazioni rivelate dalla sola analisi ICA, che non trovano corrispondenza nei risultati derivati dagli eventi EEG, faranno da base per ulteriori ricerche ed analisi.

Emisferotomia funzionale: l'evoluzione dell'EEG postoperatorio

M. Casazza, G. Broggi, S. Franceschetti, E. Freri, T. Granata, C. Marras

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

L'emisferotomia funzionale è la tecnica chirurgica di elezione per trattare l'epilessia farmacoresistente in casi selezionati di encefalopatie epilettiche, in particolare nell'encefalite di Rasmussen, nell'emimegalencefalia, nelle lesioni displasiche estese e/o negli esiti stabilizzati di eventi acuti ischemici, emorragici, traumatici, a localizzazione monoemisferica.

I pazienti selezionati si presentano in genere con crisi polimorfe, spesso a origine multifocale, ma monoemisferica, non passibili quindi di chirurgia resettiva classica delle aree epilettogene. Essi sono portatori di emisindrome deficitaria controlaterale all'emisfero candidato all'intervento.

Il risultato dell'intervento sull'epilessia è mediamente buono, con elevata percentuale di pazienti che non presentano più crisi (intorno al 60-70%), variabile in dipendenza dall'eziologia e dalla completezza della disconnessione. Le complicanze dell'intervento sono contenute, il peggioramento del deficit motorio è abitualmente transitorio. Nel 5-7% dei casi può comparire un idrocefalo postoperatorio.

Pochi studi riportano dati sugli aspetti EEGrafici pre- e postoperatori in questi gruppi di pazienti. Ci è sembrato quindi interessante considerare le variazioni postoperatorie dell'EEG in un gruppo di bambini sottoposti a emisferotomia funzionale, esaminando l'organizzazione del tracciato, la sede/entità delle anomalie epilettiformi ed i pattern elettroclinici delle crisi, quando ancora presenti.

Abbiamo esaminato 13 pazienti (età media all'intervento 7.3 ± 5.7 anni) con epilessia farmacoresistente e patologia emisferica unilaterale (6 con encefalite di Rasmussen, 2 con emimegalencefalia, 2 con malformazioni cerebrali complesse, 2 con esiti di sofferenza iposso-ischemica, 1 con sclerosi tuberosa), operati nel nostro Istituto di emisferotomia funzionale tra il dicembre 1998 e il giugno 2006. La durata del follow-up oscilla tra 1.5 e 9 anni.

Sono stati riconsiderati tutti gli EEG postoperatori, confrontandoli con i preoperatori, valutando l'andamento dell'attività di fondo, la sede delle anomalie epilettiformi intercritiche sull'emisfero operato, la presenza di anomalie controlaterali asincrone, la diffusione. Nei pazienti con persistenza di crisi postoperatorie, ne sono state valutate le caratteristiche elettrocliniche.

L'attività di fondo appariva migliorata bilateralmente in 9 casi, indipendentemente dal risultato chirurgico. Dopo l'intervento, le anomalie epilettiformi intercritiche si mantengono strettamente limitate al lato operato in 3 casi, sono invece divenute bilaterali ed asincrone in altri 3. In 6 casi, anomalie epilettiformi presenti in modo apparentemente indipendente sull'emisfero controlaterale a quello operato, sono scomparse negli EEG postoperatori. Inoltre, la diffusione controlaterale delle anomalie epilettiche è scomparsa dopo l'intervento in 5 casi, persistendo in altri 5, indipendentemente dall'outcome. Le variazioni dell'EEG appaiono stabilirsi nell'arco di mesi-anni dopo l'intervento, è quindi utile un monitoraggio seriale.

Le crisi postoperatorie, registrate in 5 pazienti, appaiono clinicamente diverse rispetto alle preoperatorie, ma originano comunque tutte dall'emisfero operato.

Nel postoperatorio dei nostri pazienti, 10 dei quali con outcome IA o IB secondo la classificazione di Engel, si osservano una riorganizzazione dell'attività di fondo, parzialmente indipendente dal risultato, una riduzione delle anomalie epilettiformi intercritiche controlaterali all'intervento, spesso però con persistenza di diffusione, anche in casi con ottimo risultato clinico e disconnessione apparentemente completa. Si pone quindi il problema interpretativo della via seguita dalla diffusione, in assenza di fenomeni critici evidenti.

Voxel-based morphometry in pazienti con epilessia del lobo temporale associata a sclerosi ippocampale

A. Cerasa, A. Labate, L. Mumoli, U. Aguglia, A. Quattrone, A. Gambardella

Istituto di Neurologia, Università "Magna Græcia", Catanzaro
Istituto di Scienze Neurologiche, CNR, Piano Lago, Mangone, Cosenza
Centro di Epilessia regionale. Ospedale di Reggio Calabria, Reggio Calabria

Nell'epilessia refrattaria del lobo temporale (rELT) i processi neurodegenerativi della materia grigia (GM) e della materia bianca (WM) non sono confinati solo nell'ippocampo ma includono anche ulteriori strutture cerebrali. Invece sui meccanismi fisiopatologici della ELT di tipo lieve (mELT) non esistono ancora dati in letteratura. Recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato come nei pazienti mELT con o senza sclerosi ippocampale (SI) sono presenti evidenti fenomeni neurodegenerativi della GM anche in regioni non principalmente collegate al presunto focolaio epilettogenico.

In questo studio, abbiamo utilizzato metodiche di voxel-based morphometry (VBM) per identificare i processi neurodegenerativi presenti a livello ippocampale ed in altre aree cerebrali in pazienti con rELT paragonati a pazienti mELT entrambe con evidenze radiologiche di SI.

Le immagini volumetriche ad alta definizione di risonanza magnetica (RM) sono state elaborate con metodiche VBM ottimizzata su 30 pazienti con mELT (56% femmine; età media 35.6 + 15.2), su 19 pazienti con rELT (52% femmine; età media 38.4 + 17.4) e 37 soggetti di controllo (25 femmine, età media 37.3 + 10.6). La diagnosi radiologica di SI era basata sulla presenza di atrofia della formazione ippocampale su immagini T1 e/o di iperintensità temporo-mesiale su immagini FLAIR e/o T2.

Tutti i pazienti (rELT e mELT) non presentavano crisi tonico-clonica generalizzate per almeno 3 settimane prima dell'esame RM. Confrontati con il gruppo di soggetti sani, i pazienti mELT dimostravano una riduzione pronunciata di GM nel talamo bilaterale e nell'ippocampo di sinistra, mentre nei pazienti rELT era evidente solo l'atrofia del talamo bilaterale (FWE < 0.05). Dal confronto diretto fra i due gruppi di pazienti non si rilevava nessun fenomeno neurodegenerativo.

In entrambi i gruppi di pazienti con ELT, la VBM dimostrava la presenza di fenomeni neurodegenerativi non confinati al solo ippocampo ma che coinvolgevano principalmente il talamo. Inoltre, il fatto che non vi era nessuna differenza significativa tra i due gruppi, può supportare l'ipotesi che i processi neurodegenerativi nella mELT e la rELT siano un continuum biologico suggerendo altresì il ruolo chiave del talamo nell'epilessia parziale.

Disfunzione dopaminergica con caratteristiche simili in pazienti con sindrome del cromosoma 20 ad anello ed epilessia temporale: studio pre e post-sinaptico mediante SPECT

V. Chiesa(1), A. Del Sole(2), G. Lucignani(2), L. Giordano (3), F. La Briola(1), A. Vignoli(1), F. Elisei(2), L. Gilardi(2), R. Canger(1), M.P. Canevini(1)

(1) Centro Regionale per l'Epilessia e (2) Unità di Medicina Nucleare, Ospedale San Paolo, Università di Milano; (3) Dipartimento di Neuropsichiatria infantile, Ospedale Civile, Brescia

Dati clinici e sperimentali suggeriscono il coinvolgimento dei gangli della base in tipi diversi di epilessia farmaco-resistente. Nei pazienti affetti da mosaicismo per cromosoma 20 ad anello si osservano frequentemente crisi di lunga durata: una riduzione della dopamina striatale è stata suggerita essere responsabile di tale fenomeno, per la ridotta efficacia dei meccanismi di controllo delle crisi associati al malfunzionamento dei gangli della base. Mediante PET con 18F-fluoro-L-Dopa è stata documentata una riduzione dell'attività dopaminergica nei soggetti affetti dalla sindrome del cromosoma 20 ad anello ed in pazienti con epilessia temporale. Lo scopo del nostro studio è quello di determinare se esistono differenze nel pattern dopaminergico pre e post-sinaptico in questi due tipi di epilessia farmaco-resistente

Cinque soggetti con epilessia associata a sindrome del cromosoma 20 ad anello (2 maschi e 3 femmine; età media $31,6 \pm 16,3$ anni) e 5 con epilessia temporale farmaco-resistente (2 maschi e 3 femmine; età media $34,0 \pm 10,8$ anni) sono stati sottoposti, a distanza di almeno una settimana, a studio dell'attività dopaminergica nigro-striatale presinaptica mediante DAT SCAN, e allo studio dell'attività recettoriale D2 post-sinaptica a livello di caudato e putamen mediante SPECT con 123I-IBZM. Le iniezioni dei traccianti sono avvenute in corso di monitoraggio video-EEG per documentare la fase intercritica. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale. I dati ottenuti sono stati analizzati mediante t-test per individuare le differenze tra i due gruppi.

I due gruppi di soggetti non presentavano differenze significative per quanto riguarda le variabili demografiche. In merito alle caratteristiche cliniche, non si sono evidenziate differenze significative per durata di malattia; la frequenza e la durata delle crisi era invece maggiore nel gruppo dei ring 20. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa a livello pre e post-sinaptico nel caudato e nel putamen dei pazienti con sindrome del cromosoma 20 ad anello rispetto ai soggetti con epilessia temporale. Ci sembra interessante sottolineare che i soggetti con la minore frequenza critica presentano una maggiore attività dopaminergica.

I soggetti affetti da sindrome del cromosoma 20 ad anello presentano un quadro di disfunzione dopaminergica simile a quella dei pazienti con epilessia temporale. Tale riscontro potrebbe essere il risultato dell'effetto a lungo termine delle crisi sui circuiti coinvolti in soggetti farmaco-resistenti, indipendentemente dall'eziologia dell'epilessia stessa; è infine possibile che anche le terapie farmacologiche abbiano un ruolo.

Follow-up ed outcome dell' epilessia associata ai tumori cerebrali infantili

1A. Consales, 2P. Striano, 1F. Fazzini, 3M.M. Mancardi, 1A. Cama, 1M.L. Garrè, 4R. Gaggero

¹U.O. Neurochirurgia, Istituto Gaslini, Genova

²U.O. Patologie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto Gaslini, Genova

³U.O. Neuropsichiatria Infantile, Istituto Gaslini, Genova;

⁴U.O. Pediatria, Ospedale San Paolo, Savona

Dipartimento Scienze Neurologiche e della Riabilitazione, Istituto G. Gaslini, Genova

I tumori cerebrali in pazienti di età inferiore ai 3 anni sono solitamente associati a prognosi sfavorevole, per il rischio di epilessia, alterazioni del comportamento, e frequenti complicanze postoperatorie. Riportiamo le caratteristiche e l'outcome a lungo termine dell'epilessia associata a tumori cerebrali in pazienti pediatriche di età inferiore ai 3 anni.

Abbiamo revisionato i dati relativi a 28 pazienti con tumori cerebrali, di età compresa tra i 0-36 mesi, trattati presso l'Istituto Gaslini di Genova dal 1991 al 2002. Venti (71.4%) pazienti hanno presentato epilessia durante il decorso della malattia. L'analisi statistica è stata particolarmente mirata alla valutazione dell'outcome postchirurgico. La durata minima del follow-up è stata di 4 anni.

In 15/20 bambini, l'epilessia ha rappresentato il sintomo clinico di esordio della patologia. In particolare, nove pazienti hanno mostrato una grave forma di epilessia a tipo encefalopatia epilettica. In cinque pazienti si è avuta la persistenza di crisi nel post-operatorio. Fattori predittivi della gravità dell'epilessia sono in particolare la precocità della diagnosi (≤ 6 mesi; $p=0.017$), la presenza di deficit neurologici ($p=0.0047$), e la comparsa di crisi nel decorso postoperatorio ($p=0.008$).

Nella nostra casistica di pazienti con tumori cerebrali di età inferiore ai 3 anni, l'epilessia è il sintomo d'esordio in oltre la metà dei casi. La presenza di una lunga durata dell'epilessia, di deficit neurologici, e la persistenza di crisi nel postoperatorio è associata ad una prognosi sfavorevole.

Array-CGH in pazienti con epilessia e ritardo mentale

A. Coppola a, P. Striano b, G. Gimelli c, S. Gimelli d, M. Malacarne e, R. Paravidino e, M. Elia f, M. Fichera f, V. Belcastro g, A. Boni h, G. Gobbi h, E. Ferlazzo i, T. Granata l, E. Freri l, O. Zuffardi m, G.B. Ferrero n, S. Striano a, F. Zara b

a Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze neurologiche, Università Federico II di Napoli
b Unità per lo Studio delle Malattia Muscolari e Neurodegenerative, Istituto Giannina Gaslini, Genova
c Laboratorio di Citogenetica, Istituto G. Gaslini, Genova
d Dipartimento di Medicina Genetica e dello Sviluppo, Università di Ginevra, Svizzera
e Laboratorio di Citogenetica, Ospedali Galliera, Genova
f Dipartimento di Neurologia e laboratorio di Diagnosi Genetica, Istituto Oasi per la Ricerca sul Ritardo Mentale e l'Invecchiamento (IRCCS), Troina
g Clinica Neurologica, Università di Perugia
h Unità di Neurologia Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna
i Centro Neurologico "Bonino Pulejo", Messina
l Divisione di Neurologia Infantile, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano
m Dipartimento di Patologia Umana ed Ereditaria, Università di Pavia
n Dipartimento di Pediatria, Università di Torino

L'alta incidenza di epilessia in pazienti con anomalie cromosomiche e l'esistenza di ben caratterizzate sindromi cromosomiche in cui l'epilessia è un fenotipo predominante (inv-dup 15, Wolf-Hirshhorn, cromosoma 20 ad anello), suggerisce che i riarrangiamenti genomici potrebbero essere molto più comuni di quanto attualmente ritenuto nelle epilessie umane. Dati recenti riportano l'identificazione, tramite a-CGH (array-comparative genomic hybridization) di nuovi microriarrangiamenti in pazienti con epilessia e ritardo mentale (delezione 15p13.3 e delezione 17q12). Scopo dello studio è testare la possibile presenza di microriarrangiamenti cromosomici in pazienti con epilessia e ritardo mentale tramite array-CGH.

Criteri di inclusione: epilessia focale o generalizzata; ritardo mentale da lieve a moderato, cariotipo negativo. La presenza di dimorfismi e/o minime alterazioni alla RM non sono criteri di esclusione. L'analisi array-CGH è stata effettuata utilizzando l'Agilent Human Genome CGH Microarray kit 44B.

157 pazienti con una età media di 18.72 anni proveniente da diversi Centri per l'epilessia italiani, sono stati valutati. L'array-CGH ha permesso di identificare un riarrangiamento cromosomico in 22 (14%) pazienti. Lo studio genetico dei genitori di questi pazienti ha permesso di definire che la maggior parte di questi riarrangiamenti sono de novo. L'analisi delle regioni riarrangiate ha permesso di identificare interessanti geni candidati per l'epilessia.

L'array-CGH è uno strumento diagnostico valido per identificare microriarrangiamenti in pazienti con epilessia e ritardo mentale. Futuri studi dovranno confermare il ruolo dell'array-CGH in pazienti negativi allo studio citogenetico standard.

Effetto additivo della associazione levetiracetam-acido valproico nelle crisi indotte da pentilentetrazolo nei ratti wistar

G. Coppola, S. Arcieri, A. D'Aniello, T. Messana, F.F. Operto, A. Pascotto

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli

Nonostante l'efficacia clinica nei modelli animali correlati a crisi generalizzate, il levetiracetam non è risultato efficace, nei topi e nei ratti, contro le crisi indotte da pentilentetrazolo iniettato sottocute, che si ipotizza correlarsi alle crisi cloniche e miocloniche nell'uomo.

Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia del levetiracetam nel modello di crisi indotte da PTZ alla dose di 70 mg/kg (s.c MET) nei ratti wistar, confrontandolo con un farmaco ad azione nota quale l'acido valproico. E' stato altresì valutato l'eventuale effetto additivo/sinergistico dell'associazione acido valproico/levetiracetam in questo stesso modello sperimentale di crisi.

40 ratti wistar (P42) sono stati suddivisi in 4 gruppi (10 ratti per ciascun gruppo) in base al tipo di trattamento: controlli, acido valproico, levetiracetam, associazione acido valproico-levetiracetam. Tutti gli animali sono stati testati con l'esperimento di soglia critica all'età di 50 giorni (P50). L'acido valproico (110 mg/kg) ed il levetiracetam (108 mg/kg) sono stati diluiti in soluzione salina ed iniettati intraperitoneo in 2-3 ml /kg, rispettivamente 15 e 30 minuti prima di un bolo di pentilentetrazolo (PTZ) alla dose di 70 mg/kg di peso corporeo. Subito dopo la somministrazione di PTZ, ciascun ratto è stato video-registrato e monitorizzato per 60 minuti. I tipi di crisi (in ordine di comparsa) sono stati distinti come segue: 0, assenza di crisi; 1, scosse miocloniche generalizzate; 2, crisi clonica generalizzata senza perdita del righting reflex (seizure threshold); 4, perdita del righting reflex con ipertono degli arti anteriori; 5, perdita del righting reflex con ipertono degli arti posteriori (Loscher et al., 1991).

Se non vi è stata una significativa differenza per quanto riguarda la latenza di inizio della crisi tipo 1 e 2 tra i 4 gruppi di ratti, la latenza media della crisi tipo 3 (crisi clonica generalizzata con perdita del riflesso di raddrizzamento) è risultata significativamente diversa tra i controlli ed il gruppo VPA+LEV ($p=0.001$). Inoltre, sebbene la latenza media sia stata quasi sovrapponibile nei gruppi VPA e LEV, un effetto additivo è emerso nei ratti protrattati con VPA+LEV.

Il LEV svolge un ruolo notevole contro le crisi indotte da PTZ sottocute a dosi submassimali nei ratti, come dimostrato da un netto incremento della durata della crisi tipo 2, considerata "crisi di soglia". Questo dato è in accordo con l'efficacia clinica del LEV contro le crisi cloniche e miocloniche nell'uomo. L'effetto additivo dell'associazione VPA+LEV sulla crisi di soglia conferma il ruolo privilegiato di questa biterapia nel trattamento delle epilessie nell'uomo. Emerge altresì l'interesse per il modello sperimentale s.c. MET nella valutazione del profilo preclinico di efficacia di un farmaco antiepilettico.

Stato epilettico non convulsivo in pazienti anziani con iponatremia: caratteristiche elettro-cliniche

F. Bonini¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, S. Casciato^{1,2}, S. Petrucci¹, L. Lapenta¹, S. Gagliardi¹, M. Prencipe¹, M. Manfredi^{1,2}, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche

²Istituto Neuromed di Pozzilli (IS), Università di Roma “La Sapienza”

L'iponatremia può causare numerosi disturbi neurologici la cui gravità è correlabile all'entità del deficit elettrolitico ed alla velocità con la quale questo s'instaura. Tali disturbi possono consistere in confusione mentale, coma e crisi convulsive. Lo stato di male epilettico non convulsivo (NCSE) è stato in alcuni report attribuito all'iponatremia, in particolare nei soggetti anziani. Descriviamo le caratteristiche elettro-cliniche di quattro casi di NCSE correlato ad iposodiemia.

In questo studio retrospettivo sono stati selezionati quattro pazienti (2 maschi e 2 femmine, età media 79.5 anni) giunti all'osservazione clinica per stato confusionale, preceduto in due casi da una crisi tonico-clonica generalizzata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esami ematochimici, che hanno evidenziato una riduzione della sodiemia variabile da 109 a 128 mEq/L, e a TC o RM encefalo, risultati negativi per lesioni acute. La valutazione clinica e neurologica e soprattutto lo studio Video-EEG hanno permesso di diagnosticare un stato di male non convulsivo e di trattarlo quindi tramite correzione del deficit elettrolitico e terapia farmacologica. In un solo caso è stata successivamente iniziata una terapia con AEDs in cronico.

Dei quattro pazienti selezionati solo uno aveva presentato in passato un episodio critico generalizzato sempre correlabile ad iposodiemia. L'eziologia dell'iposodiemia è risultata variabile e nella maggior parte dei casi ignota. Lo studio Video-EEG ha permesso di evidenziare le caratteristiche elettro-cliniche dei quattro pazienti: queste sono risultate tra loro sovrapponibili sia dal punto di vista semeiologico (stato confusionale con rallentamento ideomotorio, responsività fluttuante, note aprassiche e/o disfasiche, mioclonie “a minima”) che dal punto di vista EEG (punta-onda lento o degradato ad espressione diffusa ed anomalie focali o emisferiche più evidenti dopo la terapia dello SE). Nel follow-up, effettuato in tre pazienti, solo la paziente in terapia con AEDs ha presentato una recidiva di crisi in occasione di una sospensione autonoma della terapia.

I pazienti descritti presentano un NCSE le cui caratteristiche elettro-cliniche sono tra di loro sovrapponibili; tali caratteristiche appaiono inoltre assimilabili a quelle dei casi di “de novo absence status” dell'adulto e dell'anziano riportati in letteratura. E' singolare che anche in questa rara entità sindromica è stato riportato, come possibile fattore scatenante lo stato di male, una iponatremia talora di lieve entità. E' pertanto ancora oggi difficile stabilire se l'iposodiemia riscontrata nei nostri pazienti sia stata il vero evento causale o viceversa un riscontro occasionale trascurabile in soggetti con un stato di male epilettico de novo.

In questi pazienti, spesso anziani, può essere erroneamente fatta diagnosi di encefalopatia metabolica o, al contrario, può essere misconosciuta un'iposodiemia lieve la cui correzione è fondamentale per la remissione dello stato di male. Nonostante si debba considerare tale forma di SE come sintomatica acuta, non si può comunque escludere la necessità di instaurare una terapia con AEDs, dal momento che, nei pazienti anziani, la molteplicità di fattori di rischio, insieme allo stesso stato di male, possono predisporre allo sviluppo di una sindrome epilettica.

Levetiracetam e.v. come trattamento di prima scelta nello stato di male sintomatico nell'anziano

S. Casciato^{1,2}, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, F. Bonini¹, G. Egeo¹, S. Petrucci¹, L. Lapenta¹, S. Gagliardi¹, M. Prencipe¹, M. Manfredi^{1,2}, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche

²Istituto Neuromed di Pozzilli (IS), Università di Roma "La Sapienza"

Lo stato di male epilettico è una condizione clinica insidiosa caratterizzata dalla comparsa di crisi prolungate o ripetute che può spesso presentarsi nel paziente anziano. In tali soggetti le strategie terapeutiche possono essere limitate dall'insorgenza di importanti effetti collaterali (come complicanze cardiovascolari o polmonari) legati all'uso dei farmaci anticomiziali comunemente utilizzati come prima scelta. Il levetiracetam (LEV) e.v., un antiepilettico di documentata sicurezza e buona tollerabilità, potrebbe essere considerato una efficace alternativa nel trattamento dello stato di male dell'anziano. Questo studio ha lo scopo di valutare l'efficacia a breve termine e la sicurezza del LEV e.v. come farmaco di prima scelta nel trattamento dello stato di male nell'anziano.

Sono stati inclusi 7 soggetti (4 femmine, 3 maschi; età media 73 anni), giunti alla nostra osservazione negli ultimi 9 mesi. Le cause sottostanti includevano patologie cerebrovascolari in 3 pazienti, un problema emodinamico con ipoperfusione cerebrale in 1 paziente, uno stato febbrile e concomitante terapia antibiotica in 1 paziente. In 2 pazienti la causa era ignota. Lo stato di male osservato è stato convulsivo in 4 casi, non convulsivo nei restanti 3. In tutti i pazienti erano presenti concomitanti condizioni di interesse medico generale quali aritmie, broncopneumopatie croniche, epatopatie che scoraggiavano l'uso di farmaci tradizionali. Poiché gli antiepilettici tradizionalmente utilizzati per il trattamento dello stato di male erano stati considerati scarsamente sicuri, il LEV e.v. è stato usato come terapia di prima scelta, con una dose iniziale di 1500 mg, seguita da una dose di mantenimento giornaliera di 3000 mg.

In tutti i pazienti selezionati il trattamento con LEV e.v. ha determinato una scomparsa e/o una riduzione significativa dell'attività critica a distanza di 15-30 minuti dall'inizio dell'infusione. Non sono stati documentati effetti avversi gravi. Gli esami di laboratorio, eseguiti in controlli seriati, non hanno evidenziato alterazioni. Al follow-up a breve termine, l'outcome neurologico è stato soddisfacente in tutti i casi ad eccezione di un solo paziente deceduto, per deterioramento neurologico (ematoma con conseguente ipertensione endocranica), nonostante il controllo dello stato di male.

I dati di questo studio, benché preliminari, confermano l'efficacia e la tollerabilità del LEV e.v. e suggeriscono il possibile ruolo di questo farmaco come alternativa terapeutica di prima scelta nel trattamento dello stato di male nell'anziano.

Lesioni neocorticali extratemporali e crisi mesiotemporali come esordio di encefalite limbica idiopatica associata ad anti-GAD: descrizione di un caso

V. Cianci (1,2), L. Arcudi (3), D. Branca (2), P.L. Lanza (4), F. Vazzana (2), U. Aguglia (1,2)

(1) Cattedra di Neurologia, Università Magna Graecia di Catanzaro

(2) Centro Regionale Epilessie, A.O. Reggio Cal.

(3) U.O. Neurologia, A.O. Reggio Cal.; (4) Istituto di Scienze Neurologiche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Piano Lago di Mangone, Cosenza

L'encefalite limbica (EL) è una patologia autoimmune paraneoplastica o idiopatica del lobo temporale. L'esordio classico è subacuto ed è caratterizzato da crisi del lobo temporale, deficit della memoria a breve termine, confusione, disorientamento, turbe della personalità. La RMN encefalo nelle sequenze FLAIR mostra tipicamente iperintensità ippocampali occasionalmente estese ad altre strutture temporali. Il contemporaneo coinvolgimento di aree extratemporali è raro ed osservato esclusivamente in pazienti con EL paraneoplastica. Descriviamo un caso di EL idiopatica autoimmune esordita con crisi temporali mesiali associate a lesioni neocorticali extratemporali.

Donna di 27 anni, destrimane, con anamnesi per depressione, ansia e tiroidite autoimmune, giungeva all'osservazione 2 giorni dopo l'insorgenza di febbre diurna (37,5°) di origine non determinata, per la comparsa di crisi pluriquotidiane, caratterizzate da: paura, tachicardia, sensazione epigastrica ascendente, odori e sapori "strani", rossore al viso, diaforesi, rievocazione di eventi del passato "come in un sogno" o sensazione di aver già vissuto il presente, senza perdita di contatto o turbe del linguaggio. Tali episodi erano seguiti da confusione, mancato riconoscimento degli astanti, e talora da amnesia e pianto. Numerose attività critiche registrate interessavano la regione temporale destra. L'obiettività neurologica all'ingresso era negativa, tuttavia l'esame neuropsicologico mostrava un'alterazione della memoria recente in assenza di turbe del linguaggio. Una RMN encefalo all'ingresso evidenziava 2 piccole aree iperintense in sequenze FLAIR, che non assumevano contrasto, neocorticali (frontale basale sinistra di 6 mm e parietale destra di 10 mm). Venti giorni dopo l'esordio la RMN in sequenze FLAIR mostrava iperintensità temporali mesiali bilaterali e persistenza delle lesioni neocorticali. Nessuna di queste assumeva mdc. Esame del liquor, TC total body ed esami ematochimici, includenti anche anticorpi anti-herpesvirus, ANA, ENA, cANCA, pANCA, antiendomio, antitransglutaminasi, markers neoplastici (CEA, alfafetoproteina, Ca125, Ca199, Ca15.3) ed ormoni tiroidei erano nella norma. Elevati risultavano gli anticorpi antiperossidasi (3334 U/ml) e gli antimicrosomiali (424 U/ml). Il dosaggio degli anticorpi anti VGKC, anti-NMDA ed onconeurali Hu, Yo, Ri, Ma, Tr NSE era nella norma, mentre si riscontravano elevati valori di anti-GAD (>1000 U/ml). La terapia con metilprednisolone 1 gr ev per 5 giorni ha determinato un iniziale miglioramento del quadro clinico (riduzione di frequenza delle crisi e recupero della memoria a breve termine), EEGrafico (netta riduzione delle anomalie intercritiche) e di imaging (scomparsa o netta riduzione delle lesioni neocorticali, marcata attenuazione di quelle temporali mesiali). Due mesi dopo la paziente presentava peggioramento clinico, mentre il quadro RMN era sostanzialmente invariato. L'ulteriore trattamento con bolo di metilprednisolone non ha sortito alcun beneficio.

L'EL idiopatica autoimmune può esordire con crisi mesio-temporali e lesioni neocorticali extratemporali.

Crisi sintomatiche acute ed epilessia quale complicanza di trombosi venosa cerebrale: studio di casistica

E. Fallica, V.C. Monetti*, E. Cesnik°, V. Govoni°, C. Tamborino°, C. Azzini, E. Paolino**

Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione. U.O. di Neurologia*, U.O. di Clinica Neurologica° Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Anna", Ferrara

La trombosi venosa cerebrale (TVC) rappresenta circa l'1% delle cause d'ictus cerebrali. La sintomatologia d'esordio varia da quadri di cefalea isolata, a deficit neurologici focali, a crisi epilettiche, ad alterazione dello stato di coscienza e talora può essere di gravità tale da condurre al decesso. Le crisi epilettiche in costituiscono circa il 30% delle manifestazioni d'esordio. Il reale rischio di crisi precoci (entro 2 settimane dall'esordio) non è noto e risulta controverso l'uso di una terapia antiepilettica a scopo preventivo. Recenti studi evidenziano che le lesioni sopratentoriali si correlano con una maggior probabilità di crisi precoci così come crisi che insorgono all'esordio costituiscono un ulteriore fattore di rischio di ricorrenza di crisi nelle prime due settimane dall'infarto venoso.

In questo studio riportiamo i dati di una casistica di 16 pazienti consecutivi ricoverati per trombosi venosa cerebrale c/o la Stroke Unit (SU) dell'U.O. di Neurologia di Ferrara.

Nel periodo compreso tra giugno 2004 e maggio 2008 c/o la SU di Ferrara sono stati ricoverati 814 pazienti per patologia cerebrovascolare acuta; in 16 di questi (10 F, 6 M, età media 45 anni), ovvero il 2% di tutta la casistica, l'eziologia era una trombosi dei seni venosi cerebrali.

Dei 16 pazienti sono stati raccolti i dati relativi alla sintomatologia d'esordio, alle indagini di neuroimaging, agli EEG e all'evoluzione clinica.

Nella nostra casistica i sintomi d'esordio sono stati nel 92% dei casi la cefalea, nel 61% segni neurologici focali, nel 54% un disturbo del linguaggio, nel 25% (4/16) crisi epilettiche, mentre in un caso era presente un'alterazione dello stato di coscienza. In un paziente (6.2%) invece le crisi non sono state il sintomo d'esordio ma si sono manifestate entro la prima settimana dal ricovero. Uno solo (6.2%) ha poi presentato crisi tardive a 2 anni dalla TVC. Dei 5 pazienti con crisi precoci uno è deceduto dopo 3 giorni dall'inizio dei sintomi.

In 2 casi le crisi provocate sono state descritte come generalizzate d'emblée, in un paziente si è trattato di crisi ricorrenti focali motorie con secondaria generalizzazione e nei rimanenti 2 pazienti si è presentato uno SE focale motorio. In tutti i soggetti con crisi (precoci e non) la RM cerebrale ha mostrato la presenza di lesioni parenchimali sovratentoriali per lo più multifocali (66%) o di vaste dimensioni (33%) e/o con infarcimento emorragico (66%).

Dei pazienti che non hanno mai manifestato crisi (62.5%), in uno solo vi erano lesioni parenchimali multiple con infarcimento emorragico mentre altri due presentavano una lesione ischemica con ESA.

Tutti i casi con crisi avevano anomalie epilettiche focali intercritiche evidenti all'EEG, in 2 casi è stato documentato uno SE e in un caso sono state registrate crisi. Dei 4 pazienti viventi con crisi precoci e uno con crisi tardive, 4 sono seguiti presso l'Ambulatorio dedicato all'Epilessia della nostra UO per epilessia focale sintomatica remota, 3 con un buon controllo sono in monoterapia, 1 segue una politerapia per la comparsa di farmacoresistenza. Un paziente è sfuggito al follow up.

La TVC rappresenta una causa non frequente d'ictus cerebrali e le crisi epilettiche in circa un terzo dei casi possono insorgere precocemente o addirittura essere uno dei sintomi d'esordio. Nella nostra casistica, in accordo con la letteratura, lesioni sovratentoriali, specie se multifocali e associate a infarcimento emorragico sembrano rappresentare un fattore predisponente sia per la comparsa di crisi sintomatiche acute sia per lo sviluppo di un'epilessia sintomatica remota.

Crisi focali motorie subentranti come espressione di una nuova placca corticale in un paziente con Sclerosi Multipla remittente - recidivante

E. Gasparini, A. Ariatti, A. Todeschini, V. Fioravanti, P. Sola, S. Meletti

Università di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento di Neuroscienze, clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara (MO)

L'incidenza di epilessia nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) risulta significativamente maggiore rispetto a quella della popolazione generale, attestandosi attorno al 2-5%. Spesso le crisi insorgono in fasi tardive di malattia ed associate ad altri sintomi, sebbene siano descritti casi in cui le crisi epilettiche sono l'unica manifestazione di un attacco acuto di SM remittente - recidivante.

Descriviamo un paziente affetto da SM remittente - recidivante in cui un nuovo attacco della malattia è caratterizzato da crisi motorie subentranti localizzate all'arto inferiore resistenti alla terapia antiepilettica.

Paziente di 42 anni affetto da SM intermittente - recidivante esordita nel 1996 con parestesie, disartria, instabilità. Dall'inizio di febbraio 2009 riferisce episodi della durata di alcuni secondi caratterizzati da sensazione di "tremito" all'arto inferiore sinistro; la frequenza di tali eventi è progressivamente aumentata fino a 10-15 al giorno. La sintomatologia è poi evoluta in contrazioni involontarie del piede sinistro con atteggiamento distonico seguite da movimenti clonici di tutto l'arto; questi eventi si manifestano a riposo e sono costantemente scatenati da stimoli tattili e dal movimento volontario o passivo del piede. Il paziente è stato ricoverato nella nostra clinica per un episodio evoluto in crisi secondariamente generalizzata.

L' RMN encefalo ha documentato la presenza di una nuova lesione demielinizzante corticale (rispetto ad un esame di 2 mesi precedente) a livello del lobulo para-centrale di destra.

Il paziente è stato sottoposto a monitoraggio video-poligrafico con la registrazione di numerosi episodi spontanei ed evocati (n=24). In corrispondenza delle crisi motorie è presente una de-sincronizzazione del tracciato che precede di circa 5 - 7 secondi il fenomeno motorio, con attività rapida di basso voltaggio di frequenza di 10-14 Hz localizzata al vertice e nelle regioni fronto - centrali dei due emisferi. Il tracciato inter-critico era caratterizzato unicamente da onde lente al vertice.

Il paziente è stato trattato inizialmente con Fenitoina e.v. con scarso risultato sul controllo della crisi. Successivamente, a seguito dell'identificazione della nuova lesione demielinizzante, è stata impostata terapia steroidea e.v. con riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi. Il follow-up clinico video-poligrafico a 30 giorni dall'esordio della sintomatologia (terapia fenitoina 200 mg/die) ha documentato l'assenza di crisi spontanee e indotte da movimento, ma la presenza di mioclonie sub-cliniche nel muscolo tibiale anteriore di sinistra.

E' noto che in pazienti con SM nuove lesioni possono dare origine a fenomeni parossistici tonici-distonici di natura non epilettica, in relazione a placche che coinvolgono circuiti motori sottocorticali. Nel caso descritto le registrazioni video-poligrafiche hanno documentato una genesi comiziale degli episodi. E' inoltre significativa la localizzazione della lesione demielinizzante a livello della corteccia del lobulo para-centrale di destra, in perfetta corrispondenza con l'area motoria dell'arto inferiore controlaterale. In letteratura sono descritti solamente tre casi simili a quello presentato e caratterizzati da una epilessia parziale continua come espressione di una nuova lesione demielinizzante. Infine il caso presentato documenta come in queste situazioni le crisi siano resistenti alla terapia anticomiziale, mentre migliore è la risposta alla terapia antiinfiammatoria.

Crisi focale indotta da transitoria ipoglicemia in paziente affetta da diabete insulino-dipendente

L. Lapenta¹, C. Di Bonaventura¹, J. Fattouch¹, S. Petrucci¹, G. Egeo¹⁻³, A.E. Vaudano¹, F. Bonini¹, S. Casciato¹⁻², S. Gagliardi¹, M. Manfredi¹⁻², A.T. Giallonardo¹⁻²

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Policlinico Umberto I°, Roma

² I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli (IS)

³ I.R.C.C.S. San Raffaele Pisana, Roma

L'ipoglicemia è una complicanza di comune riscontro nei pazienti diabetici in terapia insulinica. Descriviamo il caso di una paziente affetta da diabete che ha presentato crisi parziali sintomatiche acute durante episodi di ipoglicemia indotte dalla terapia insulinica.

Il caso presentato è quello di una paziente di 61 anni affetta da diabete insulino-dipendente con scarso controllo del profilo glicemico. La paziente è giunta alla nostra osservazione per episodi ricorrenti di ipoglicemia (in media 30mg/dl) prevalentemente notturni, caratterizzati da astenia diffusa, sudorazione fredda, sonnolenza e lieve confusione seguiti da perdita di coscienza di durata variabile. In una occasione, "atipica", si sarebbe verificato un episodio convulsivo con "irrigidimento" diffuso e clonie agli arti. Spesso tali episodi erano accompagnati da una sintomatologia epigastrica ascendente aspecifica "...di vuoto...". L'esecuzione di un AEEG ha documentato, in occasione di una transitoria ipoglicemia (46 mg/dl), la comparsa di un episodio critico ad esordio temporale destro non associato ad evidenti manifestazioni cliniche.

L'ipoglicemia è un evento di comune riscontro nei pazienti diabetici in terapia insulinica. Tra i disturbi neurologici correlati all'ipoglicemia, specie se sviluppata rapidamente, gli eventi critici di natura epilettica sono relativamente comuni. Anche se i meccanismi sottostanti alla generazione di scariche epilettiche in corso di ipoglicemia non sono chiariti del tutto, l'ipoglicemia può, da un lato indurre crisi sintomatiche, e dall'altro predisporre allo sviluppo di processi epilettogeni.

Il nostro caso appare interessante per diverse ragioni. Gli eventi critici focali, anche se riportati da diversi autori, sono stati documentati mediante EEG solo eccezionalmente. Inoltre, l'espressione nettamente localizzata delle anomalie epilettiche registrate nella nostra paziente potrebbe essere ricondotta indirettamente alla nota selettiva suscettibilità di alcune regioni encefaliche all'insulto ipoglicemico, fra le quali figura l'ippocampo.

Come noto, l'ipoglicemia può indurre eventi epilettici anche focali, come eccezionalmente documentato in questo caso. La analogia clinica tra le manifestazioni vegetative (indotte direttamente dall'ipoglicemia o evocate dal coinvolgimento critico del lobo temporale) sottolinea le problematiche di diagnosi differenziale.

Stato di male in paziente pediatrico con malformazione vascolare emisferica sinistra

G. Milito, L. Pinelli, R. Micheli, J. Galli, E. Fazzi, A. Tiberti, L. Giordano*

UONPIA, Spedali Civili, Brescia

*Neuroradiologia, Spedali Civili, Brescia

Viene descritto un caso di stato di male epilettico in paziente con malformazione vascolare emisferica sinistra

Paziente maschio nato in Italia il 12.09.05 di etnia indiana.

Genitori non consanguinei.

Gravidanza e parto regolari.

Sviluppo psicomotorio nella norma.

Nel 2007 episodio di due ore con disturbo del contatto, fissità di sguardo e vomito, in P.S. di ospedale periferico somministrato peridon endorettale (episodio interpretato come di natura internistica).

In data 30/12/08 durante il sonno notturno episodio di vomito alimentare con successivo riscontro di disturbo del contatto, scialorrea, con successive scosse tonico-cloniche all'emilato destro con capo e sguardo deviati a destra. Durata totale episodio circa un'ora (interrotta con somministrazione Valium e.r.) con successivo ricovero in rianimazione dopo passaggio da P.S. di ospedale periferico.

L'E.N. evidenziava inizialmente emisindrome piramidale destra che si è normalizzato nell'arco di 7 giorni

Eseguita RM encefalo: presenza di minute lesioni a contenuto metaemoglobinico, con minute calcificazioni e diffusi residui emosiderinici che interessano diffusamente il lobo occipitale (compresa la corteccia calcarina) e in minor misura i lobi parietale e temporale con minimo coinvolgimento dell'istmo dell'insula sinistra.

Non vi è effetto massa e non vi è restrizione della diffusione nel contesto della lesione.

Dopo mdc si osserva sfumatissimo enhancement solo di una piccola porzione in sede occipitale corticale sinistra, non enhancement leptomeningeo, simmetrici i plessi corioidei.

Angio RM nella norma.

All' esame obiettivo assenza di lesioni cutanee, ECO addome negativo, visite ortottiche ed oculistiche con valutazione fundus oculare nella norma.

All' EEG modesta asimmetria dell'attività per minor costanza all'emisfero sinistro, non anomalie parossistiche.

Riscontrata anemia microcitica.

Iniziata terapia antiepilettica.

Il quadro neuroradiologico non è certamente indicativo di una malformazione vascolare nota. E' stato posto il sospetto tra le forme conosciute di un'inusuale forma di angiomasosi cavernosa multipla o poco probabile, di una meningoangiomasosi.

Il caso viene segnalato per l'atipicità della neuroradiologia e per la sua correlazione con uno stato di male epilettico in età pediatrica.

E' in corso studio RM encefalo dei genitori e studio genetico per angiomi cavernosi multipli

Crisi ricorrenti refrattarie in paziente con iperomocisteinemia e trombosi venosa cerebrale post-traumatica complicata da fistola durale del seno trasverso

V.C. Monetti, E. Fallica*, A. DeVito*, E. Cesnik°, V. Govoni°, E. Della Coletta°, M.R.Tola**

Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione U.O. di Neurologia*, U.O. di Clinica Neurologica° Azienda Ospedaliera –Universitaria “S.Anna”, Ferrara

Le fistole durali artero-venose intracraniche sono shunt anomali tra arterie meningee e seni venosi correlati a ipertensione venosa intracranica come avviene in caso di trombosi dei seni venosi cerebrali. Presentano elevate morbilità e mortalità annuali pari al 15% e 10.4% rispettivamente, devono pertanto essere individuate e trattate. Riportiamo il caso di un paziente con iperomocisteinemia con trombosi dei seni venosi cerebrali post-traumatica in cui crisi ricorrenti refrattarie hanno contribuito a sospettare e individuare l'esistenza di una fistola venosa durale.

Un uomo di 61 anni, iperteso in terapia, viene ricoverato nel giugno 2006 c/o l'UO Neurologia di Ferrara per transitorio stato confusionale, senza deficit focali, conseguente a trauma cranico con piccolo ematoma subdurale in sede frontale bilaterale, non chirurgico. Dimesso dopo una settimana con TC negativa, è riaccolto dopo 1 mese per comparsa acuta di afasia fluente e impaccio motorio della mano destra. L'EEG mostra un'attività lenta diffusa, prevalente a sinistra e anomalie epilettiche in sede temporale sinistra. RM cerebrale e angio-RM venosa evidenziano una trombosi dei seni sagittali superiore e inferiore, di quelli sigmoidei e trasverso di sinistra associata a congestione venosa senza alterazioni parenchimali. Intrapresa terapia anticoagulante e con diuretici osmotici si assiste a risoluzione del quadro clinico e a miglioramento graduale della RM e parziale dell'EEG. Per il concomitante riscontro d'iperomocisteinemia con omozigosi A223V del gene della MTHFR si avvia terapia vitaminica e anticoagulante orale. Dopo tre mesi di benessere, nuovo ricovero per crisi epilettiche focali motorie all'emisoma di destra seguite da afasia fluente ed emiparesi destra post-critiche. RM ed EEG sono sovrapponibili ai precedenti. Posto in terapia con oxcarbazepina 900 mg con controllo delle crisi, a quattro mesi segue ulteriore ricovero per comparsa di stato epilettico focale motorio all'emisoma di destra con secondaria generalizzazione, refrattario alla fenitoina e.v.. Nonostante la politerapia, persistono crisi epilettiche ricorrenti, stato confusionale, emianopsia laterale omonima con emiparesi destra. L'EEG documenta nell'intercritico la presenza di PLEDs temporo-parieto-occipitali sinistre e un diffuso rallentamento dell'attività di fondo prevalente a sinistra. La RM mostra la presenza di una lesione ischemico-emorragica in sede parieto-occipitale sinistra.

La drammaticità del quadro clinico induce approfondimento diagnostico con angiografia cerebrale che documenta la presenza di una fistola durale del seno trasverso di sinistra che viene trattata efficacemente con embolizzazione via endovascolare. La risoluzione dell'ipertensione venosa successiva alla chiusura della fistola durale determina una progressiva riduzione della congestione venosa. Finalmente, si assiste a un miglioramento clinico con risoluzione dello stato confusionale, controllo delle crisi mentre l'EEG documenta la graduale scomparsa delle PLEDs e la riorganizzazione dell'attività elettrocorticale. Residua il deficit neurologico focale.

Le fistole venose durali sono una rara complicanza di trombosi venosa cerebrale, possono essere causa di ictus cerebrali e di crisi, spesso sottodiagnosticate.

Il caso descritto appare interessante per la complessità dell'iter diagnostico e sottolinea il ruolo dell'EEG, fin dall'esordio indicativo di sofferenza emisferica, mostrandosi più eloquente e coerente con il quadro clinico di altre indagini, contribuendo a orientare il percorso diagnostico.

Disturbi transitori dello stato di coscienza in un DEA di 2° livello: correlati clinico-EEG

S. Pro, F. Randi, A. Nardella, S. Dispenza, P. Pulitano, P. Bartolucci, O. Mecarelli*

Dipartimento Scienze Neurologiche, *Dipartimento Emergenza e Accettazione, SAPIENZA Università di Roma, Azienda Policlinico “Umberto I”

I disturbi transitori dello stato di coscienza comprendono le sincope, le crisi epilettiche e gli stati confusionali di varia origine. Tra le possibili indagini che possono essere svolte in un DEA per un corretto inquadramento diagnostico, l'EEG dovrebbe rivestire un ruolo primario, soprattutto se eseguito entro poche ore dall'evento. Tuttavia relativamente alle indagini strumentali effettuate in urgenza e generate proprio dalla consulenza neurologica in PS, da una ricerca italiana, emerge che l'EEG in emergenza viene effettuato in media solo nell'11% dei casi. Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'incidenza dei ricoveri al nostro DEA per disturbi transitori dello stato di coscienza e di correlare tale patologia con l'esecuzione o meno di un EEG in emergenza.

Sono stati valutati retrospettivamente, mediante un apposito sistema informatizzato, gli accessi al nostro DEA di 2° livello per disturbi transitori di coscienza (raggruppati in tre categorie: sincope, crisi epilettiche e stati confusionali) in relazione al codice RAD utilizzato per la chiusura della cartella clinica. Il nostro servizio di EEG d'urgenza, in funzione dalle ore 8 alle ore 20 nei giorni feriali, ha garantito una rapida esecuzione dell'esame entro poche ore dalla richiesta. Il periodo di tempo preso in esame è stato di 107 giorni (dal 01/11/2008 al 15/02/2009).

Il numero totale di accessi presso il nostro DEA di 2° livello per disturbi transitori di coscienza nel periodo preso in esame è stato di 595 unità (304 femmine e 251 maschi), rappresentando il 3% del totale degli accessi al DEA nello stesso periodo (n° 20.332). Gli accessi in base alla diagnosi sono stati suddivisi in 357 sincope, 123 crisi epilettiche e 115 stati confusionali. L'EEG è stato richiesto dal consulente neurologo in 54 pazienti (9% del totale), di cui 18 per sincope (5%), 20 per crisi epilettiche (16%) e 16 per stato confusionale (14%). In tutti i pazienti con sincope, l'EEG è risultato normale o con alterazioni aspecifiche. Nei pazienti con crisi epilettiche l'EEG è risultato normale o con alterazioni aspecifiche in 5/20, con anomalie epilettiche intercritiche in 12/20 e con anomalie epilettiche critiche in 2/20; in un paziente si è osservato un pattern di sedazione farmacologica. Nel gruppo di pazienti con crisi epilettiche in 6 casi si era trattato del primo episodio critico. Nei pazienti con stato confusionale l'EEG è risultato normale o con alterazioni aspecifiche in 12/16; con anomalie lente focali in 3/16 e con un pattern di intossicazione da farmaci sedativi in 1/16.

Il nostro studio documenta ulteriormente che gli accessi al DEA per un disturbo transitorio dello stato di coscienza si presentano in una percentuale di casi non trascurabile. Le sincope risultano essere sempre l'evento più frequente rispetto alle crisi epilettiche e agli stati confusionali. Nell'ambito dei ricoveri per crisi epilettiche prevale il riscontro di crisi in pazienti già epilettici. Da rilevare che pur avendo a disposizione un servizio h12 feriale di EEG d'urgenza, esso viene utilizzato dal consulente neurologo in una bassa percentuale dei casi, pur dimostrando tale esame una elevata sensibilità/specificità in relazione ai diversi quadri clinici.

Stato epilettico refrattario dopo anestesia epidurale: descrizione di tre casi

G.Vatti, D. Marino, A. Bernardi, B. Pucci, E. Santarnecchi, R. Rocchi

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

L'anestesia epidurale è una procedura largamente utilizzata nella partoanalgesia, nella terapia del dolore lombosacrale e negli interventi chirurgici al basso addome ed agli arti inferiori. Seppur considerata una procedura sicura, vi sono potenziali rischi ad essa correlati, come la comparsa di danni neurologici e crisi comiziali. Sebbene le crisi epilettiche siano una complicanza ben nota dell'utilizzo di anestetici locali, attualmente non vi è evidenza, negli adulti, di stato epilettico indotto da anestesia epidurale.

Presentiamo tre casi di pazienti che hanno manifestato uno stato di male epilettico refrattario a seguito dell'inoculazione epidurale di anestetici locali. Tutte e tre le pazienti erano femmine. Due avevano eseguito anestesia epidurale per analgesia lombosacrale ed una per intervento di discectomia percutanea.

In tutti i casi la sintomatologia era strettamente correlata temporalmente all'inoculazione di anestetico (2 casi Lidocaina, 1 caso Ropivacaina) locale per via epidurale. I sintomi si sono prolungati oltre l'emivita del farmaco anestetico utilizzato. L'età anagrafica sembra essere correlata in maniera direttamente proporzionale alla severità della prognosi. In due pazienti su tre l'aggiunta della carbamazepina, alla terapia dello stato di male, ha determinato miglioramento sia della sintomatologia che dell'attività elettrica cerebrale.

Il rapido esordio dei sintomi dopo l'iniezione e la chiara evidenza di deficit neurologici ci portano a prendere in considerazione l'ipotesi di un'accidentale inoculazione subaracnoidea piuttosto che epidurale.

Sclerosi striatale bilaterale in un adolescente: discussione degli aspetti diagnostici

*P. Vigliano, I. Bagnasco, P. Capalbo, *M.C. Vigliani, L. Jarre*

S.C. NPI – ASLTO1 – Ospedale Martini, Torino

* Dipartimento di Neuroscienze – Università di Torino

Presentiamo il caso di un ragazzo di 15 anni che nel mese di aprile 2008 ha avuto una crisi epilettica focale secondariamente generalizzata nel corso di un episodio cefalalgico intenso e di lunga durata. All'EEG venivano segnalate sequenze di onde aguzze in sede anteriore destra, alla RMN encefalica – riveduta – si osserva un'iperintensità di segnale in T2 nella testa del nucleo caudato e del putamen. Il ragazzo ha presentato successivi episodi di cefalea intensa gravativa, resistente ai comuni analgesici.

E' stato ricoverato nel novembre 2008 per cefalea intensa, gravativa, regredita solo dopo somministrazione di Mannitolo, cui sono seguiti sintomi neurologici ingravescenti: disfagia per i liquidi e successivamente per i solidi, anartria, progressiva rigidità asimmetrica a sinistra ed immobilità, insonnia, sudorazione profusa, oftalmoplegia con strabismo, disturbi pupillari, ptosi ed instabile disturbo della coscienza.

L'esame chimico-fisico liquorale ha evidenziato modesta linfocitosi (21 cellule); le indagini infettivologiche (PCR e dosaggi anticorpali) eseguite su liquor e siero, gli esami metabolici e le indagini immunitarie hanno dato esito negativo. La biopsia muscolare ed il dosaggio degli enzimi della catena respiratoria sono normali. Sono positivi gli anticorpi anti-VGKC = 162 pM (v.n.: 0-100); gli anticorpi anti-antigeni paraneoplastici, anti-neuronali ed anti-NMDA sono negativi.

Alla RMN encefalica si osservava un aumento delle dimensioni dell'iperintensità di segnale nelle sequenze T2 del nucleo striato bilateralmente.

La sintomatologia clinica è migliorata dopo 35 giorni con la somministrazione di cortisone ad alte dosi e triesifenidile. Durante la remissione il ragazzo ha presentato un transitorio disturbo distonico del movimento, coinvolgente gli arti con acatisia, ed i muscoli facciali con grimaces e disartria. Sono residuati: disturbo dell'attenzione, perseverazione, tachilalia e difficoltà dell'organizzazione logico-sequenziale linguistica. Il risultato al test Matrici Progressive è tra il 25° ed il 50° centile.

L'EEG nel follow-up evidenzia anomalie epilettiche diffuse e fotosensibilità. Il controllo RMN evidenzia esiti gliotici con riduzione volumetrica della testa del nucleo caudato e del putamen di entrambi i lati, che presentano un'iperintensità di segnale in T2 ed una ipointensità in T1 e dilatazione dei corni frontali e temporali, soprattutto di quello di destra; l'indagine spettroscopica eseguita in corrispondenza dei gangli di sinistra dimostra una globale riduzione dell'ampiezza dei picchi dei metaboliti esplorati, con un aumento del picco del lattato e dei lipidi.

Sottolineiamo, quale esordio della malattia, l'occorrenza di una unica crisi epilettica in associazione alla cefalea gravativa e severa, la ripresa, dopo mesi di relativo benessere, di disturbi neurologici (di tipo extrapiramidale e neurovegetativo, con disturbo della coscienza) e la buona evoluzione dopo terapia cortisonica.

La positività degli anticorpi anti-VGKC è stata descritta in parecchie patologie da cause neurodegenerative o infiammatorie del SNC, alcune delle quali beneficiano del trattamento immunosoppressivo. Nel nostro paziente il dosaggio degli anticorpi anti-VGKC, pur essendo stato eseguito nel momento di massima espressione della malattia, non è elevato e molte caratteristiche del caso (età, tipo di crisi ed alterazioni della RMN) non rientrano nella descrizione dell'encefalite limbica non paraneoplastica (Vincent A. Brain 2004). Tuttavia riteniamo che la segnalazione sia di interesse, in quanto potrebbe ampliare lo spettro di presentazione clinica della patologia neurologica autoimmune.

Stato di male epilettico nel paziente anziano. Analisi di una popolazione ospedaliera

L. Vivalda, S. Amaru', G. Barisone, E. Defourville, C. Serpella, E. Luda Di Cortemiglia

Uoc Neurologia Ospedale Di Rivoli (Torino)

L'aumentata incidenza di epilessia nel paziente anziano si riflette in aumentata incidenza di stato di male, gravato da importante mortalita' non solo nelle forme convulsive ma soprattutto nelle parziali e non convulsive (NCSE). Si ritiene che la prognosi infausta sia dovuta ad una serie di fattori non ultimo dei quali il ritardo di diagnosi e trattamento, legato alla scarsa conoscenza del problema da parte dei medici del Dea ed al polimorfismo semeiologico delle crisi. Sussistono controversie anche nella letteratura neurologica riguardo alla classificazione ed al trattamento del ncse per il quale mancano protocolli condivisi e scarsi sono i dati epidemiologici

Studio retrospettivo di 30 pazienti di eta' 60-92 anni osservati negli ultimi 5 anni che hanno manifestato stato di male. Sono esclusi gli stati mioclonici esito di encef anossica. Vengono discusse le manifestazioni cliniche, il trattamento e l'esito con riguardo ad alcuni casi problematici per durata molto prolungata delle manifestazioni cliniche nonostante il trattamento.

Netta prevalenza femminile, prevalenza degli stati di male non convulsivi ma spesso polimorfismo semeiologico nello stesso paziente, necessita' fino a 4 Aed per controllare i sintomi, exitus in 10 pz. Lo status e' scatenato da patologia internistica concomitante o da sospensione della terapia. Fondamentale l'EEG, specie per lo status non convulsivo.

La nostra casistica, pur limitata, e' in linea con i dati epidemiologici presenti in letteratura e conferma la complessita' di gestione di questa popolazione.

Nessuno dei pazienti ha presentato stato di male convulsivo ma molti hanno presentato crisi TCG durante il decorso. Vi e' stato in tutti i casi ritardo di diagnosi. Se non efficace il trattamento di prima linea solo una piccola percentuale ha risposto agli altri trattamenti.

Sono stati impiegati Vpa, Dph, Pb ed in alcuni casi il Lev

Bibliografia

- ILAE Task Force, Gray Matters, Epilepsia 2008
- Linee Guida LICE 2008
- R. Maganti Ed Al, Epilepsy E Behavior, 12 2008
- R. Gilad Ed Al, Acta Neur Scand, 118 2008

Effetti del Levetiracetam ev. sulle anomalie EEG, in bambini affetti da Epilessia benigna a punte centro temporali (BECTS) di nuova diagnosi. Un fattore predittivo della risposta clinica?

R.M. Cuomo, A. Gargiulo, N. Savarese, C. Ascolese, O. Cozzolino, V. Todisco, M. Sannino, R. Balestrieri, M. R. Imperato, G. Schettino

UOC Neurologia “Ospedale San Leonardo” ASL NA 5, Castellammare di Stabia (Na)

Studiare le modifiche indotte dalla somministrazione di Levetiracetam(LEV) ev. sull'attività parossistica EEG in pazienti affetti da Epilessia a punte centro temporali (BECTS) di nuova diagnosi.

Riportiamo tre casi clinici di pazienti affetti da BECTS di nuova diagnosi ,in cui abbiamo somministrato LEV ev. durante monitoraggio EEG, allo scopo di valutare le modifiche dell'attività parossistica.

La somministrazione di LEV ev. ha determinato una sensibile riduzione dell'ampiezza e della frequenza di scarica delle anomalie parossistiche presenti agli EEG dei tre pazienti. Sulla base di tali risultati, i tre pazienti sono stati messi in trattamento di profilassi con LEV per os., alle dosi di 20- 30 mg./kg. Al follow-up (di oltre sei mesi) i tre pazienti sono liberi da crisi e gli EEG confermano la buona risposta iniziale al trattamento.

Gli effetti sulle anomalie EEG determinati da LEV somministrato ev. durante monitoraggio EEG, in pazienti di nuova diagnosi affetti da BECTS, potrebbe rappresentare un fattore predittivo di efficacia clinica. La nostra osservazione conferma oltre l'efficacia anche la buona tollerabilità del LEV confermando i dati presenti in letteratura.

Parole chiave: Epilessia- EEG- LEV- BECTS.

Convulsioni Benigne in corso di gastroenterite

R. Cusmai^o, F. Vigeveno^o, B. Jovic Jakubi[^], M.R. Cilio^o, L. Fusco^o, L. Cantonetti[#]

^oU.O.C. di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma

[^]Centro Clinico NIS, Clinica Pediatrica, Scuola di Medicina, Nis, Serbia

[#]Dipartimento di Neurologia, Università "Sapienza", Ospedale S. Andrea, Roma

Nel 1982 Morooka descrisse le principali caratteristiche di un gruppo di bambini che avevano presentato delle crisi convulsive nel corso di una "mild diarrhea". Da allora altri autori, soprattutto giapponesi, hanno descritto convulsioni benigne nel corso di gastroenterite. Obiettivo del nostro studio è precisare le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e prognostiche di un gruppo di bambini con crisi convulsive nel corso di gastroenterite, osservati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, tra il Maggio 2002 e il Luglio 2008.

Sono stati retrospettivamente studiati 27 bambini che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: bambini normali di età compresa fra 6 e 38 mesi, con 2 o più episodi convulsivi in corso di gastroenterite, disidratazione inferiore al 5%, temperatura corporea < 38°C, esami di laboratorio e del liquor, esame neurologico, EEG intercritico, TC o RMN cerebrale normali. E' stata analizzata la familiarità per CF ed Epilessia, la semeiologia delle crisi, l'EEG intercritico, TC e/o RMN, la terapia antiepilettica e il follow-up.

L'età di esordio delle crisi convulsive era compresa fra 6 e 38 mesi (età media: 20,6 mesi). 8/27 bambini (29,6 %) presentavano una storia familiare positiva per CF e 2/27 (7,4 %) per epilessia. L'intervallo di tempo tra i sintomi di gastroenterite e l'esordio delle crisi era compreso tra alcune ore e 5 giorni (in media 2,8 giorni). Gli esami delle feci erano positivi per Rotavirus in 14/27 bambini (51,9 %) e negativi in 5/27 (18,5%); dati non disponibili per i rimanenti 7 (25,9 %). Le crisi si presentavano fra i mesi di Novembre ed Aprile, con una durata variabile tra i 15 secondi e i 5 minuti e una tendenza a raggrupparsi in cluster di 2-8 crisi, in un arco di tempo compreso tra 10 minuti e 40 ore). Erano generalizzate, prevalentemente T-C, in 22/27 bambini (81,5 %), focali toniche o cloniche in 4/27 (14,8 %), focali secondariamente generalizzate in 1 (3,7 %).

L'EEG intercritico era normale in tutti i bambini. In 16/27 (59,2 %) è stata istituita una terapia antiepilettica in acuto, con completo controllo delle crisi con un solo farmaco in 9 pazienti, e con due o più farmaci nei restanti 7. Gli esami di Neuroimmagini effettuati in 20/27 pazienti, sono risultati nella norma. Tutti i pazienti, eccetto uno, sono stati seguiti per un periodo di follow-up compreso tra 2 mesi e 10,1 anni (durata media: 43,3 mesi). Di questi, 9 (33,3 %) hanno effettuato una terapia AE cronica (4 VPA, 2 PB, 2 CBZ, 1 PHT) per un periodo compreso tra 3 e 39 mesi, sospesa in 7 di essi al momento dell'ultima visita.

Una o due recidive di crisi si sono verificate in 4/27 bambini (14,8 %), uno dei quali era in terapia con PHT. Le recidive erano caratterizzate da: CF in 1 bambino, CF e un cluster di 3 crisi T-C generalizzate post-vacciniche in un altro, una crisi spontanea di tipo focale nel terzo, in associazione ad anomalie EEG focali e una di tipo generalizzato nell'ultimo. Il follow-up ha confermato uno sviluppo psico-motorio normale in tutti i bambini.

Il nostro studio, in accordo con i dati della letteratura, mostra come bambini con sviluppo normale in corso di gastroenterite possono presentare crisi prolungate e numerose, che spesso inducono un trattamento antiepilettico acuto e.v., con talvolta ricovero nelle terapie intensive pediatriche. Tuttavia, la prognosi eccellente di questi bambini dovrebbe indurre all'utilizzo di protocolli terapeutici meno invasive ed omogenei.

Risposta fotoparossistica in età precoce: studio retrospettivo di 55 pazienti

I. De Giorgi, F. Ragona, E. Freri, F. Gozzo, P. Fazio, T. Granata, S. Binelli, S. Franceschetti

Fondazione Istituto Nazionale Neurologico C.Besta, Milano

Si definisce risposta fotoparossistica all'EEG la comparsa di anomalie epilettiche alla stimolazione luminosa intermittente (SLI). Nella popolazione generale, la prevalenza di fotosensibilità è stimata essere intorno allo 0.3-3%; l'incidenza di risposta fotoparossistica è pari a 1/91000 individui nella popolazione generale e 1/17.500 in età compresa tra 7 e 19 anni. La fotosensibilità è caratteristica delle epilessie idiopatiche generalizzate o focali dove la prevalenza può raggiungere i 15-20%. La fotosensibilità in età precoce è invece molto rara ed è abitualmente considerata indicativa di patologie degenerative o della sindrome di Dravet. Abbiamo voluto valutare in quali condizioni si osserva una risposta fotoparossistica in pazienti di età infantile allo scopo di verificare lo spettro diagnostico delle condizioni patologiche associate.

Negli anni 1993-2008 presso il nostro Istituto sono stati sottoposti ad almeno una registrazione EEG 5962 bambini di età inferiore a 5 anni. All'interno di questa casistica sono stati selezionati i bambini che hanno presentato, in almeno una registrazione, una risposta fotoparossistica. Di tutti i pazienti sono stati valutati i dati anamnestici, clinici, neuroradiologici e le eventuali indagini metaboliche e genetiche effettuate. I pazienti sono stati suddivisi in quattro fasce di età, in base all'epoca di comparsa di risposta fotoparossistica: 1-12 mesi, 12 - 24 mesi, 24 - 36 mesi e 3-5 anni. Sono stati creati cinque raggruppamenti eziologici: spettro della Sindrome di Dravet, encefalopatie statiche (includendo in questo gruppo le paralisi cerebrali infantili a differente eziologia e i quadri malformativi corticali), sindromi genetiche a determinante genetica nota e non (incluso il ritardo mentale sindromico), patologie degenerative (incluse malattie mitocondriali, perossisomali, epilessie miocloniche progressive, distrofie muscolari congenite), epilessie idiopatiche generalizzate e focali.

Una risposta fotoparossistica è stata osservata in 55 su 5962 pazienti, pari allo 0.9% dei bambini che hanno avuto almeno una registrazione EEG nei primi 5 anni di vita.

La distribuzione per fasce di età è la seguente: 1) entro i 12 mesi di vita: 8 pazienti, affetti da Sindrome di Dravet, 1 caso; encefalopatia congenita statica, 2; encefalopatie congenite su base genetico-costituzionale, 5. 2) Nel secondo anno di vita: 16 pazienti: sindrome di Dravet, 4; encefalopatie statiche, 2; sindromi genetiche, 5; malattie degenerative, 2; encefalopatie epilettiche non ulteriormente classificate, 3 casi. 3) nel terzo anno di vita: 7 paziente, dei quali 1 con diagnosi all'interno dello spettro Dravet, 3 pazienti affetti da sindrome genetica e 2 da patologia degenerativa. 4) Una risposta fotoparossistica dopo i 3 anni di vita è stata osservata in 24 pazienti: spettro Dravet, 3 pazienti; encefalopatia statica, 6; sindrome genetica, 3; encefalopatia degenerativa, 4; epilessie idiopatiche focali o generalizzate, 5. In 3 pazienti l'epilessia non era classificabile.

L'analisi della casistica conferma la rarità del riscontro di risposta foto parossistica in età precoce. Nei nostri casi le diagnosi in questa fascia di età non comprendevano solamente i due raggruppamenti segnalati in letteratura (sindrome di Dravet, patologia degenerativa) ma anche quadri sindromici geneticamente determinati ed encefalopatie statiche, soprattutto su base malformativa. Nel terzo e quarto anno di vita lo spettro diagnostico si allarga comprendendo anche patologie progressive e, soprattutto dal quarto anno di vita, epilessie idiopatiche ad insorgenza precoce.

Encefalopatie reversibile delle regioni posteriori (PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome): descrizione di una coorte pediatrica di pazienti oncologici

*L. de Palma**, *L. Sainati*[°], *M. Calderone*[^], *S. Varotto*[°], *M. Carli*[°], *M. Vecchi*^{*}, *S. Sartori*^{*}, *C. Boniver*^{*}

*Dipartimento di Pediatria, Padova

[°]Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

[^]Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Padova

La leucoencefalopatia delle regioni posteriori (Posterior reversible encephalopathy syndrome) è caratterizzata dalla presenza di cefalea, alterazione della coscienza, sintomi visivi e convulsioni; si associa usualmente ad ambiti patologici di diversa natura (autoimmuni, neoplastici, nefrologici...). Studi fisiopatologici e di risonanza magnetica hanno identificato una diffusa vasculopatia, con disfunzione della barriera emato-encefalica, quale causa del diffuso edema vasogenico prevalente a livello delle regioni posteriori.

In una coorte di pazienti pediatrici (afferiti presso il nostro dipartimento dal 1997 al 2008) affetti da patologia oncologica abbiamo selezionato i soggetti con diagnosi di PRES. Sono stati considerati i seguenti aspetti: patologia di base, trattamento eseguito precedentemente, caratteristiche cliniche ed ematochimiche all'esordio. Sono stati inoltre riesaminati gli aspetti elettro-clinici critici ed intercritici, gli aspetti neuroradiologici e l'eventuale evoluzione in epilessia.

Sono stati identificati 18 pazienti di cui 11 maschi e 8 femmine. La patologia di base era: Leucemia Linfoblastica Acuta (12/18), Leucemia Mieloide Acuta (3/18, di cui 1 secondaria), Leucemia Mieloide Cronica (1/18), Mielodisplasia secondaria (1/18) e Neuroblastoma (1/18). 14 pazienti hanno presentato i sintomi clinici di PRES in corso di trattamento chemioterapico per recidiva di malattia (2° o 3°), di questi 10 post-radioterapia per trapianto di midollo. In 4 pazienti invece, la sintomatologia neurologica è comparsa durante la fase di induzione di terapia per Leucemia Linfoblastica Acuta.

In totale 17/18 pazienti hanno presentato crisi epilettiche (media : 2,3 crisi per soggetto) che in 5/17 è evoluta verso uno stato di male epilettico. E' stato eseguito in tutti i pazienti un tracciato EEG che ha permesso di identificare un'attività critica in 4/17 casi (tutti con stato di male). La focalità EEG prevalente risulta a livello delle regioni posteriori (10 pz pari a 58%). Una paziente ha sviluppato un'epilessia temporale (temporal lobe epilepsy TLE) destra con crisi pluriensili.

In 17 pazienti il quadro neuroradiologico acuto è evoluto verso una completa normalizzazione. Nella paziente con TLE si è osservata in fase acuta un'alterazione compatibile con edema citotossico da stato di male, evoluta in esito cicatriziale.

Verranno analizzati i dati clinici, ematochimici, neuroradiologici ed elettroencefalografici con attenzione alle condizioni predisponenti ed ai fattori prognostici. Discuteremo inoltre la relazione tra aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica e l'insorgenza di crisi epilettiche.

Valore localizzatore della SPET durante crisi provocata farmacologicamente nelle epilessie extratemporali

D. Di Giuda (1), C.Barba (3), D. Policicchio(2), F.Fuggetta (2), F.Papacci (2), M.Meglio (2), G. Colicchio (2)

(1) Medicina Nucleare, Università Cattolica, Roma

(2) Neurochirurgia Funzionale, Università Cattolica, Roma

(3) Neurologia pediatrica A.O.U, A.Meyer, Firenze

Studio del valore localizzatore della SPET ictale, farmacologicamente provocata, nelle epilessie extratemporali.

Ventuno pazienti affetti da epilessia ad origine extratemporale (15 frontali, 3 occipitali, 2 parietali, 1 parieto-occipitale) sono stati sottoposti, nell'ambito del protocollo diagnostico prechirurgico, a SPET intercristica e critica. La SPET critica è stata ottenuta durante crisi provocata con Pentetrazolo e monitoraggio Video-EEG.

L'inizio, la durata delle crisi ed il tempo di iniezione del radiofarmaco (^{99m}Tc -ECD) erano rilevati a posteriori, dopo una attenta disamina delle Video-EEG, volta a paragonare le crisi spontanee del paziente con quella farmacologicamente provocata.

Oltre alla interpretazione visiva della SPET, in 15 casi su 21, veniva eseguita una analisi SPM.

In tutti i casi le crisi ottenute dopo iniezione di Pentetrazolo si sono rivelate sovrapponibili alle crisi spontanee del paziente in esame.

Il ritardo medio dal primo segno clinico e dalla prima modificazione EEG all'iniezione dell'ECD era rispettivamente di 13 e 16 secondi.

L'indicazione localizzatoria ottenuta dall'analisi visiva della SPET ictale era concordante con quella fornita dal protocollo diagnostico prechirurgico in 17 su 21 pazienti (80,9%). Quattordici di questi pazienti sono stati sottoposti a chirurgia ablativa con i seguenti risultati a due anni di follow up: 9 classe Ia, 1 classe Ib, 1 classe Ic, 1 classe Id. Per due pazienti il follow up è minore di due anni.

L'analisi SPM era concordante con l'analisi visiva in 13 su 15 casi.

Lo studio sottolinea l'efficacia diagnostica di questa procedura che è sicura e facilmente realizzabile. I soddisfacenti risultati chirurgici ne supportano il valore localizzatore.

La ottimizzazione dei tempi di iniezione, principale vantaggio di questa metodica, è indispensabile per una localizzazione non ambigua delle aree di iperperfusione extratemporali.

La displasia corticale focale tipo Taylor aumenta il rischio di crisi in sonno

G. Didato ^(1,2), F. Cardinale ⁽¹⁾, R. Spreafico ⁽³⁾, R. Mai ⁽¹⁾, I. Sartori ⁽¹⁾, S. Francione ⁽¹⁾,
G. Lo Russo ⁽¹⁾, L. Castana ⁽¹⁾, L. Tassi ⁽¹⁾, U. Magliola ⁽⁴⁾, D. Fuschillo ⁽¹⁾, M. Cossu ⁽¹⁾, L. Nobili ^(1,2)

¹Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari"

²Centro di Medicina del Sonno, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

³Divisione di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milano

⁴Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Molinette, Torino

Abbiamo analizzato la topografia della zona epilettogena ed il substrato neuropatologico per determinare se possono costituire fattori di rischio per l'occorrenza di crisi in sonno in pazienti con epilessia focale.

Abbiamo esaminato retrospettivamente trecentotré pazienti (172 maschi e 131 femmine, età media all'intervento 25.6 ± 13.1 anni), liberi da crisi dopo un intervento chirurgico di resezione corticale per epilessia focale farmaco-resistente. È stata condotta un'analisi statistica per valutare il rischio di presentare un'epilessia con crisi in sonno in relazione alla topografia della resezione (che si assume includa la zona epilettogena) ed i risultati istopatologici.

Trentanove pazienti (12.8%) presentavano un'epilessia con crisi in sonno. All'analisi bivariata, una maggior frequenza di crisi in sonno era associata con una zona epilettogena localizzata nel lobo frontale e con una displasia corticale focale tipo Taylor (DCFT), mentre una displasia corticale architetturale, un ganglioglioma o una sclerosi temporale mesiale erano correlate con una ridotta frequenza di crisi in sonno. L'analisi multivariata ha dimostrato che l'unica variabile significativamente associata con crisi in sonno è la presenza di una DCFT, che aumenta di 14 volte il rischio di crisi in sonno.

In questo studio abbiamo dimostrato una significativa e forte associazione tra crisi in sonno e DCFT in una popolazione selezionata di pazienti con epilessia focale farmaco-resistente sottoposti ad intervento di resezione della zona epilettogena. Anche se i nostri risultati non possono essere applicati a tutte le epilessie con crisi in sonno, la presenza di una DCFT come substrato eziologico dovrebbe essere presa in considerazione quando si valutano pazienti affetti da epilessia con crisi in sonno, poiché la chirurgia può offrire ottime possibilità di guarigione in questi pazienti.

Martedì 19 Maggio 2009

Ore 17.00 - 18.30

Sala Sirene

Hotel Hilton Sorrento Palace

L'Epilessia in movimento. Il paziente epilettico e l'attività sportiva

Moderatori:

Antonino Romeo (Milano) - Salvatore Striano (Napoli)

RELAZIONI

Introduzione al problema *Oriano Mecarelli (Roma)*

Quale sport per quale epilessia *Giuseppe Capovilla (Mantova)*

Terapia farmacologica e sport *Gaetano Zaccara (Firenze)*

Spesso un ostacolo: il rilascio dell'idoneità? *Angelo Renato Pizzi (Viareggio)*



h/hc Human Health Care



32° Congresso Nazionale
Sorrento, 19-22 Maggio 2009

Crisi subcliniche documentate all'AEEG in pazienti con epilessia: implicazioni sull'attività di guida e sul rilascio della patente

J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, F. Bonini¹, G. Egeo¹, S. Casciato^{1,2}, S. Petrucci¹, L. Lapenta¹, S. Gagliardi¹, M. Prencipe¹, M. Manfredi^{1,2}, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche Università di Roma "La Sapienza"

²Istituto Neuromed di Pozzilli (IS)

La regolamentazione attuale permette ai pazienti con epilessia la possibilità di avere la patente di guida solo nel caso di un benessere completo inteso come periodo libero da crisi pari ad almeno due anni. Tale benessere viene perlopiù definito in accordo ai dati anamnestici riferiti dal paziente e dai familiari. Spesso tuttavia il benessere "completo" può non essere reale in rapporto all'occorrenza di crisi subcliniche o di crisi di cui il paziente stesso non è consapevole.

In questo studio sono stati valutati retrospettivamente gli esami EEG dinamici delle 24 ore di 620 pazienti adulti affetti da diverse forme di epilessia, effettuati consecutivamente presso il nostro laboratorio dal febbraio 2005 al febbraio 2009. Il principale criterio di inclusione è stato costituito dalla documentata presenza di almeno un episodio critico subclinico durante la registrazione dell'EEG dinamico delle 24 ore (AEEG). Sono state considerate "subcliniche" quelle attività EEG focali, strutturate come chiare crisi in termini di morfologia, localizzazione, evoluzione dinamica della scarica; per quanto riguarda le attività diffuse, sono state considerati eleggibili, quei pazienti con scariche di anomalie – spesso punta-onda e polipunta-onda – ad espressione bilaterale, di durata superiore ai 6 secondi. In accordo a questi criteri sono stati selezionati 53 pazienti (26 maschi e 27 femmine, età media 42.5 anni). Sono stati analizzati i dati clinici e strumentali per la definizione sindromica; è stato quindi somministrato un questionario telefonico al fine di individuare il numero di pazienti con un permesso di guida valido e/o guida attiva al momento dell'esame.

Dai 53 pazienti selezionati 15 presentavano una epilessia generalizzata idiopatica e 38 una forma parziale (sintomatica in 9 pazienti e criptogenica in 29). Ventotto pazienti avevano una storia di epilessia farmaco-resistente (con crisi a frequenza media plurimensile). In base ai risultati del test somministrato sono stati identificati 3 sottogruppi: a) 16 pazienti, tutti farmaco-resistenti che non avevano mai avuto la patente; b) 32 pazienti, di cui 7 farmaco-resistenti, con patente valida (29 con un rinnovo a 10 anni e 3 a 2 anni) e guida attiva al momento del dinamico e c) 5 pazienti, tutti farmaco-resistenti, con patente valida ma senza guida attiva nel momento della registrazione AEEG. 4 pazienti avevano presentato nel passato incidenti stradali per crisi epilettiche.

E' noto che l'epilessia rappresenta un rischio per incidenti automobilistici per la possibile occorrenza di crisi durante la guida; da ciò conseguono le normative restrittive sul rilascio della patente per questi pazienti. Le relazioni mediche riguardo lo stato di malattia, sono ancora oggi affidate al rapporto fiduciario medico-paziente. Tuttavia questo studio ha permesso di evidenziare come alcuni pazienti con epilessia farmaco-resistenti e crisi cliniche ad alta frequenza guidano con alto rischio di incidenti. Il dato più interessante è rappresentato da quella percentuale di pazienti, apparentemente libera da crisi, che presenta alle registrazioni fenomeni critici di cui non è consapevole (attività elettriche critiche asintomatiche, crisi con disturbo di coscienza o amnesia dell'evento). Conseguendo a queste evidenze, la necessità di riformulare la definizione di "completo benessere dalle crisi" e, in tal senso, l'AEEG potrebbe rappresentare un utile strumento a supporto.

Integrare la valutazione neurofisiologica invasiva con le nuove tecniche di neuroimmagine per ottimizzare l'approccio chirurgico nelle epilessie della regione sensitivo-motoria

S. Francione, F. Cardinale, A. Citterio, A. Moscato°, R. Mai, I. Sartori, L. Castana, L. Nobili, M. Cossu, L. Tassi, G. Lo Russo*

Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", *Servizio di Neuroradiologia e °S.C. Fisica Sanitaria. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

In chirurgia dell'epilessia uno dei problemi di più complessa risoluzione è rappresentato da lesioni e/o zone epilettogene prossime, se non parzialmente coincidenti, alla regione sensitivo-motoria. Il rischio di indurre un severo deficit funzionale, infatti, può risultare in una rimozione delle aree cerebrali epilettogene insufficiente a garantire la guarigione dalle crisi. Lo sviluppo di nuove tecniche di neuroimmagine (strutturale e funzionale) consente un più preciso ed efficace utilizzo delle informazioni neurofisiologiche acquisite con elettrodi intracerebrali (Stereo-EEG). L'integrazione di tali dati viene esemplificata dettagliando un caso clinico.

Paziente destrimane di 27 anni con crisi insorte all'età di 6 anni, mai rivelatesi farmaco-sensibili e così descritte: sensazione parestesica non localizzabile, seguita da scossa all'arto superiore Dx, irrigidimento all'emisoma Dx e caduta, senza rottura del contatto. EON: nella norma. Alla RM encefalo, presenza di una lesione malformativa (DCF II) in regione pre-centrale Sx.

Realizzazione di RM strutturale (con sequenze 3D) funzionale (movimento mano e piede) e DTI (fiber tracking per il fascio piramidale). Impianto di 10 elettrodi intracerebrali multicontatto in regione fronto-centro-parietale Sx. Registrazioni Video-Stereo-EEG inter-critiche e critiche; stimolazioni elettriche intracerebrali a bassa (1Hz) ed alta (50Hz) frequenza. Potenziali evocati somatosensitivi a breve latenza dal N. mediano e dal N. tibiale (intensità 6-12 mA, durata 0.1 msec, frequenza 3 Hz); potenziali evocati motori con stimolo elettrico dalla corteccia e dal fascio piramidale (intensità 1-50 mA, durata 1 msec, frequenza 1 Hz) e derivazione della risposta muscolare dall'orbicolare della bocca, deltoide, estensore carpo, abducente breve del pollice, abducente del quinto dito, quadricipite femorale, tibiale anteriore ed estensore breve dita, sia omo che controlaterali.

Dimostrazione del ruolo epilettogeno della lesione displasica: attività inter-critica peculiare, esordio intra-lesionale delle scariche critiche e induzione di crisi sovrapponibili alle spontanee per stimolazione dei contatti intra-lesionali.

Identificazione delle aree sensitivo-motorie corticali (circonvoluzione frontale ascendente, solco di Rolando e circonvoluzione parietale ascendente) e delle fibre sotto-corticali (fascio piramidale e fascio talamo-parietale) tramite stimolazioni elettriche, PESS e PEM.

Fusione dei dati neurofisiologici e neuroradiologici per la pianificazione dell'exeresi chirurgica.

Tale pianificazione ha consentito di rimuovere circa l'80 % del tessuto displasico e di rendere la paziente libera da crisi (f.u.: 10 mesi) in assenza di deficit funzionali anche minimi.

L'acquisizione pre-operatoria di tali dati anatomico-funzionali consente al chirurgo di pianificare con estrema precisione l'entità dell'exeresi e discutere col paziente il rapporto rischi/benefici della stessa prima dell'intervento vero e proprio. L'utilizzo in camera operatoria della stimolazione motoria corticale e dei PESS intraoperatori, permette infine, di confermare "sul campo" l'affidabilità dei dati così ottenuti. Un approccio multimodale di questo tipo richiede notevole impegno e disponibilità tecnologiche ed attualmente concerne un esiguo numero di pazienti, tuttavia rappresenta un'indispensabile strumento per rendere possibile la terapia chirurgica dell'epilessia anche in casi apparentemente "inoperabili".

Analisi video-poligrafica degli automatismi oro-alimentari

E. Gardella[§], S. Francione[^], E. Zambrelli[§], V. Chiesa[§], L. Tassi[^], A. Piazzini[§], K. Turner[§], A. Vignoli[§], R. Canger[§], G. Lo Russo[^], M.P. Canevini[§]

[§] Centro Regionale per l'Epilessia – Ospedale S. Paolo – Milano

[^] Centro di chirurgia dell'Epilessia "C. Munari" – Ospedale Niguarda – Milano

Lo scopo di questo lavoro è l'analisi clinico-poligrafica delle caratteristiche di differenti sottotipi di automatismi oro-alimentari nel tentativo di descriverne il valore localizzatorio.

Tra i pazienti affetti da epilessia focale farmaco resistente, sottoposti ad indagini prechirurgiche nella scorsa decade negli Ospedali S. Paolo e Niguarda di Milano, due osservatori indipendenti hanno analizzato le crisi con automatismi oro-alimentari (AOA). E' stato intrapreso uno studio di correlazione video-EMG-EEG/SEEG con lo scopo di suddividere e classificare in sottogruppi clinici gli AOA e di studiare un possibile valore localizzante di ogni singolo sottogruppo.

Abbiamo osservato due principali sottogruppi clinico-poligrafici di AOA: (1) un pattern di biasciamento e (2) un pattern masticatorio-deglutitorio. La maggior parte dei pazienti con AOA di tipo 1 aveva una scarica critica concomitante che coinvolgeva ampiamente le strutture temporali, mentre gli AOA di tipo 2 erano correlati anche ad una diffusione extratemporale della scarica critica. Inoltre, è stato osservato lo stesso pattern di masticazione, comparando AOA critici e postcritici di tipo (1) e la masticazione volontaria nello stesso paziente.

Noi proponiamo la suddivisione degli automatismi oro-alimentari critici in sottogruppi clinici, che possano coinvolgere differenti circuiti motori. Le analogie poligrafiche tra la masticazione critica e postcritica e la masticazione volontaria supporta l'ipotesi che il meccanismo alla base dell'espressione degli automatismi oro-alimentari critici sia il risultato della disinibizione del fisiologico central pattern generator per la masticazione, probabilmente in seguito all'inattivazione della modulazione corticale cerebrale.

Funzioni mnesiche dopo lobectomia temporale anteriore in pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente valutati senza test di Wada e con follow up postchirurgico di 5 anni

^aL.G. Grammaldo, ^aM. De Risi, ^aP.P. Quarato, ^aA. Mascia, ^aA. Sparano, ^{a,b}V. Esposito, ^aG. Di Gennaro, ^cA. Picardi

^aCentro per la Chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS "NEUROMED", Pozzilli (IS)

^bDipartimento di Neurochirurgia, Università "La Sapienza", Roma

^cCentro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gli effetti sulla memoria dopo intervento di lobectomia temporale nei pazienti con Epilessia del Lobo Temporale (ELT) sono stati oggetto di studio. Gli studi longitudinali (in genere follow up compresi tra 3 e 12 mesi) hanno documentato la possibilità di un peggioramento delle funzioni mnesiche, soprattutto nei pazienti con ELT dominante. Chirurgia in età avanzata, esordio tardivo dell'epilessia, buone prestazioni mnesiche prechirurgiche e assenza di sclerosi mesiale alla RM cerebrale sono stati considerati come predittori di declino delle prestazioni mnesiche dopo lobectomia temporale. Per tali motivi molti gruppi utilizzano routinariamente il test di Wada per valutare il rischio di amnesia postoperatoria dopo lobectomia temporale anteriore.

Tale procedura, comunque, è invasiva, costosa, lunga e non del tutto priva di rischi. L'amobarbital, inoltre, non è disponibile in molti Paesi.

Questo studio si propone di valutare l'andamento a lungo termine delle funzioni mnesiche dopo lobectomia temporale anteriore e di identificare predittori preoperatori di declino mnesico, di tipo demografico e neuropsicologico. In un gruppo di pazienti consecutivi con ELT farmaco-resistente, non sottoposti a test di Wada prima dell'intervento

Tutti i pazienti con epilessia temporale (TLE) farmaco-resistente candidati a chirurgia dell'epilessia presso il nostro Centro vengono sottoposti a una valutazione prechirurgica non invasiva che comprende un'ampia batteria neuropsicologica. Ai pazienti che presentano deficit di memoria discordanti rispetto al lato della zona epilettogena viene controindicato l'intervento chirurgico. Questo studio riguarda un gruppo di pazienti consecutivi affetti da epilessia temporale farmaco-resistente che hanno praticato l'intervento neurochirurgico ed avevano effettuato due valutazioni di follow-up postchirurgico dopo 1, 2 e 5 anni. Criteri d'inclusione sono stati: 1) dominanza manuale destra; 2) età > di 18 anni; 3) intervento neurochirurgico comprendente la resezione delle strutture mesiali. A tutti i pazienti, in tutte le tre valutazioni, è stata somministrata la stessa batteria di test neuropsicologici esplorante le principali funzioni cognitive. Ai fini di questo studio sono stati considerati esclusivamente i dati provenienti dai test esploranti le funzioni mnesiche verbali e visuo-spaziali. Da un punto di vista statistico sono stati utilizzati t-test e il coefficiente di correlazione di Pearson per esaminare la stabilità relativa e assoluta nel tempo dei punteggi ai vari test di memoria e la regressione multipla per l'identificazione dei predittori.

Nei pazienti con ELT sinistra i punteggi ai test mnesici mostrano un declino a un anno dall'intervento seguito da un miglioramento nel secondo anno con ritorno al baseline, mentre la memoria visuo-spaziale evidenzia un significativo miglioramento sin dal primo follow-up che permane al secondo controllo.

A distanza di 5 anni si osserva una sostanziale stabilità dei punteggi ottenuti al follow up precedente (2 anni).

Predittori di declino mnesico post-chirurgico sono risultati essere la resezione a sinistra, un miglior punteggio preoperatorio, l'età avanzata all'intervento.

La chirurgia della ELT farmaco-resistente in pazienti selezionati con un protocollo non invasivo non sembra avere effetti avversi a lungo termine sulla memoria

Il test di Wada non sembra necessario escludendo dall'intervento i pazienti con deficit mnesici discordanti rispetto alla zona epilettogena

Crisi sintomatiche acute e stato di male epilettico: manifestazioni neurologiche precoci dell' Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) in età pediatrica

D. Grioni¹, M. Contri¹, G. Kullmann¹, G. Lucchini², V. Conter², M. Jancovich²

¹Clinica di Neuropsichiatria Infantile

²Clinica Pediatrica Ospedale S Gerardo Monza

L' Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) è un evento acuto che si manifesta con una variabile associazione di sintomi e segni neurologici con neuroimaging caratteristica (iperintensità in T2 cortico-sottocorticali a localizzazione prevalentemente posteriore reversibili).

Scopo del lavoro è 1) valutare l'incidenza delle crisi sintomatiche acute all'esordio della PRES; 2) descrivere l'EEG registrato entro 24 ore dall'esordio; 3) riconoscere eventuali esiti a distanza, in particolare epilessia tardiva.

Gli autori presentano il materiale clinico ed i tracciati EEG più significativi in casi di PRES verificatisi presso il nostro ospedale dal 1997 al 2007 in età pediatrica in ambito emato-oncologico.

Il campione è composto da 12 pazienti (5 maschi, 7 femmine; età media all'esordio della PRES 5 anni, range 2-14 anni): 9 casi di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA), 1 caso di Anemia di Fanconi, 1 caso di istiocitosi a cellule di Langerhans, 1 caso di Anemia Emolitica Autoimmune.

In tutti i casi è stato effettuato uno studio Eeg entro 24 ore dall'esordio dei sintomi neurologici. Otto pazienti hanno presentato all'esordio crisi sintomatiche acute (focali e generalizzate). Nei casi di crisi focali sia i sintomi clinici che l'Eeg critico –quando disponibile- hanno dimostrato il coinvolgimento della corteccia occipitale coerentemente con i reperti RMN. Quattro pazienti hanno presentato all'esordio cefalea e stato confusionale verosimilmente non epilettico (stato confusionale isolato senza altri segni e sintomi di localizzazione critica) che si associava ad un rallentamento dell'EEG diffuso o localizzato alle regioni posteriori associato in un caso a PLEDs. Tutti i pazienti che hanno presentato crisi sintomatiche acute sono stati trattati con farmaci antiepilettici ed hanno risposto rapidamente alla terapia. In tutti i casi si è osservata una remissione dei sintomi in 1-7 giorni e una normalizzazione dell'Eeg in 1-8 mesi. Al follow-up >24 mesi otto pazienti hanno mostrato una completa remissione mentre quattro hanno sviluppato esiti neurologici a distanza (in 1 caso ipostenia agli arti superiori ed anomalie focali occipitali all'Eeg; in 1 caso crisi focali farmacoresistenti, anomalie Eeg focali e sclerosi temporale mesiale alla RMN; in 1 caso crisi focali e generalizzate farmacoresistenti, Eeg normale e atrofia diffusa alla RMN; in 1 caso anomalie Eeg focali occipitali e RMN normale).

In 8 pazienti su 12 (66%) all'esordio clinico della PRES si sono osservate crisi epilettiche/stato di male sintomatico acuto. In tutti i pazienti si è ottenuto rapidamente il controllo delle crisi epilettiche e/o dello stato. In 3 casi la crisi d'esordio è apparentemente generalizzata, in quattro casi le crisi sono focali a localizzazione occipitale, in 1 caso si verifica uno stato di male epilettico a localizzazione occipitale. Per la differenziazione tra crisi sintomatiche/stato di male e sintomi lesionali (ad esempio amaurosi o stato confusionale) è necessario effettuare la registrazione EEG il più rapidamente possibile.

Le registrazioni effettuate in emergenza dimostrano infatti che fenomeni clinici quali stato confusionale, amaurosi, deviazione degli OO, possono essere di natura epilettica e devono essere rapidamente trattati in quanto tali. Malgrado la definizione di reversibilità, in quattro pazienti si sono osservati deficit neurologici e/o anomalie EEG al follow up a distanza.

Martedì 19 Maggio 2009
Ore 13.00 - 14.30
Sala Sant'Antonio
Hotel Hilton Sorrento Palace

Decidere in Epilettologia: tra ragione e passione

Moderatore

Maria Rossana Tata (Napoli)

La razionalità del processo decisionale

Aldo Torreggiani (Pavia)

La regolamentazione del farmaco

Giuseppe Bellavia (Sciacca)

Autonomia e responsabilità: evidenza e narrazione

Aldo Torreggiani (Pavia)



JANSSEN-CILAG SpA



32° Congresso Nazionale
Sorrento, 19-22 Maggio 2009

Malattia celiaca ed epilessia: esperienza clinica su sette pazienti

L. Licchetta, F. Bisulli*, I. Naldi*, F. Pittau*, C. La Morgia*, B. Mostacci*, M. Broli*, L. Di Vito*, S. Matà°, U. Volta^, P. Tinuper**

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

^Dipartimento di Medicina Interna, Cardioangiologia ed Epatologia Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

°Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze

La Malattia Celiaca (MC) è una patologia cronica, immuno-mediata, caratterizzata da una risposta infiammatoria intestinale scatenata dall'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti geneticamente predisposti. Nonostante la forma classica preveda un interessamento del tratto gastro-enterico, molti pazienti possono essere paucisintomatici o accusare unicamente una sintomatologia extraintestinale. Nell'ambito dell' ampio spettro di complicanze neurologiche della MC, vengono riportate forme sia focali che generalizzate di epilessia; è inoltre nota la rara associazione con calcificazioni occipitali bilaterali. Riportiamo la nostra esperienza clinica su sette pazienti con MC ed epilessia al fine di segnalare gli aspetti clinici più rilevanti riscontrati in tale casistica.

Abbiamo condotto uno studio clinico, neurofisiologico e neuroradiologico completo su pazienti afferenti al nostro Centro, con diagnosi certa di MC.

La nostra casistica comprende sette pazienti (6 femmine, 1 maschio) di età media pari a 25.14 ± 4.85 anni. L'età media d'esordio delle crisi era pari a 12.85 anni (range 7-21). I sintomi d'esordio più frequenti di MC erano rappresentati da gastroenteriti e anemia in età infantile, perdita di peso, infezioni erpetiche ricorrenti. Nella maggior parte dei pazienti (42.8%), tali sintomi precedevano di diversi anni l'esordio delle crisi, mentre solo in 1 caso la comparsa delle crisi era concomitante all'esordio della MC. Abbiamo comunque rilevato in circa il 71% dei casi un ritardo medio della diagnosi di MC di 17.8 anni; l'età media di diagnosi di MC era pari a 22 anni.

La maggior parte dei pazienti presentava un'epilessia temporale (57.1%), il 28.6% presentava crisi ad origine occipitale, mentre per 1 solo paziente venivano descritte crisi frontali notturne talora seguite da secondaria generalizzazione.

L'obiettività neurologica, negativa nella maggior parte dei pazienti, nel 28.6% dei casi mostrava lievi alterazioni (tremore posturale, mioclonie spontanee parcellari agli AASS); 1 solo paziente presentava un quadro cerebellare con segni di compromissione cordonale posteriore e lievi segni piramidali.

L'EEG intercritico mostrava anomalie aspecifiche in 1 solo paziente; nei restanti casi anomalie parossistiche con chiara focalità (42.8%) o scariche generalizzate più evidenti nelle regioni posteriori (42.8%). La RMN encefalo evidenziava alterazioni in 3 pazienti (lieve atrofia cerebrale e cerebellare, sclerosi temporo-mesiale bilaterale, dubbia displasia occipitale); il 42.8% dei pazienti presentava calcificazioni occipitali alla TAC. Gli esami laboratoristici per la ricerca degli AC anti GAD e anti neuronali su siero e liquor erano risultati positivi in 1 solo paziente. Il 28.6% dei pazienti aveva ottenuto il controllo delle crisi dopo l'inizio della dieta aglutinata.

La valutazione dei dati clinici (in particolare: tipo di crisi epilettiche, pattern neuroradiologico, risposta alla dieta priva di glutine) relativi a una casistica limitata di pazienti affetti da epilessia e celiachia, permettono di individuare due gruppi distinti: pazienti affetti da MC ed epilessia con associate calcificazioni occipitali, che presentano una buona risposta alla dieta aglutinata; pazienti che presentano invece un quadro clinico e neuroradiologico più complesso, con scarsa risposta alla terapia antiepilettica e alla dieta. Le differenze osservate tra i due gruppi di pazienti suggeriscono l'esistenza di più di un meccanismo patogenetico alla base dell'epilessia nei pazienti con celiachia.

Epilessia del lobo temporale farmaco-resistente: alterazioni metaboliche dell'ippocampo evidenziate mediante Spettroscopia singe-voxel (¹H-MRS) con apparecchio 3 Tesla

E. Marini¹, S. Battaglia¹, A.F. Marliani¹, R. Agati¹, G. Rubboli², L. Volpi², R. Michelucci², M. Giulioni³, M. Leonardi¹, P. Agati⁴

¹ U.O. di Neuroradiologia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia; ²U. O. di Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia; ³U.O. di Neurochirurgia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia; ⁴Dipartimento di Statistica, Università degli Studi di Bologna

La Spettroscopia del protone (¹H-MRS) può essere utilizzata per completare lo studio morfologico RM ed identificare alterazioni metaboliche in pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE) criptogenetica o sintomatica. In entrambi i casi tali alterazioni sono state descritte in letteratura sia nel lato individuato come "patologico" agli esami elettrofisiologici e morfologici, che controlateralmente. Abbiamo voluto verificare quali alterazioni metaboliche sono rilevabili a livello degli ippocampi in un gruppo di pazienti affetti da epilessia temporale farmaco-resistente candidati al trattamento chirurgico.

Dal dicembre 2005 a Marzo 2008 sono stati esaminati con spettroscopia single-voxel del protone (¹H-MRS), su apparecchio 3 Tesla (Signa Excite, GE) le regioni ippocampali d'ambo i lati in 20 pazienti affetti da epilessia temporale farmaco-resistente e sclerosi temporo-mesiale. I dati ottenuti sono stati analizzati con LCModel. I rapporti tra i principali metaboliti sono stati confrontati con quelli rilevati con la stessa tecnica e localizzazione in 12 volontari sani ed analizzati statisticamente (test di Mann-Whitney). Tutti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e l'esame istologico ha confermato la presenza di sclerosi temporo-mesiale associata o meno a displasia corticale o aspetti microdisgenetici del polo.

In tutti i pazienti lo studio RM ha evidenziato un'alterazione morfologica e/o di segnale del tessuto temporale (di tipo non tumorale) in un lato (13 a destra e 7 a sinistra), corrispondente a quello suggerito dalla clinica e dai dati elettrofisiologici. L'analisi dei dati metabolici evidenzia: una riduzione statisticamente significativa del rapporto tNAA/Cr nelle regioni ippocampali d'ambo i lati dei pazienti rispetto ai controlli sani e del lato patologico rispetto al controlaterale; un aumento statisticamente significativo del rapporto mI/Cr nell'ippocampo patologico, rispetto all'ippocampo controlaterale ed ai controlli sani.

Nel nostro gruppo di pazienti la spettroscopia identifica in maniera statisticamente significativa alterazioni metaboliche in ambedue gli ippocampi ed il lato da trattare chirurgicamente. Infatti ha dimostrato: 1) la riduzione del rapporto tNAA/Cr bilateralmente nei pazienti rispetto ai controlli sani suggerendo un'alterazione metabolica in entrambi gli ippocampi; 2) una concordanza tra l'aumento del rapporto mI/Cr e l'ippocampo individuato come patologico e trattato chirurgicamente, dato che, se adeguatamente confermato, potrebbe aiutare ad una corretta lateralizzazione. La diagnosi istologica ha, inoltre, rispecchiato le alterazioni metaboliche riscontrate. La Spettroscopia potrebbe, infine, essere utilizzata per monitorare i pazienti sottoposti ad intervento.

Outcome chirurgico nell'epilessia del lobo temporale: l'esperienza dell'Istituto Neurologico Besta

C. Marras, F. Villani, S Dylgjeri, A. Franzini, L. D'Incerti[^], T. Granata, E. Freri, A. Miserocchi, F. Deleo, G. Broggi, R. Spreafico

Dipartimento di Neurochirurgia, U.O. di Epilettologia Clinica, U.O. di Neuroradiologia, Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

Si calcola che il 50 ed il 60% dei pazienti con epilessia parziale farmaco-resistente sia affetto da epilessia del lobo temporale (TLE). Le maggiori casistiche chirurgiche di pazienti operati per TLE farmaco-resistente indicano un outcome ottimale in circa il 60-65% dei casi con livelli di morbilità inferiori al 5%. Descrivere l'outcome post-chirurgico di una popolazione di pazienti operati presso l'INCBesta per TLE fra il gennaio 2005 e il dicembre 2008.

Dei 55 pazienti, (50 adulti, 5 in età pediatrica) con epilessia farmaco-resistente (28 maschi, 27 femmine) 50 sono stati sottoposti a intervento limitato al lobo temporale. Il follow up post-operatorio è di 6 mesi in 45 pazienti. La diagnosi neuroradiologica, confermata istologicamente, era sclerosi ippocampale in 31 pazienti, displasia in 5, angioma cavernoso in 2, lesioni tumorali in 12. L'intervento chirurgico, basato sui dati anatomo-elettro-clinici, è stato di lobectomia temporale comprendente le strutture mesiali in 43 pazienti; nei restanti 6 pazienti, in 2 è stata effettuata una pura lesionectomia, in 4 una cortectomia. La morbilità post-operatoria complessiva precoce è stata del 10%, ma solo in 3 casi (6%) il deficit era significativo e riguardava il linguaggio in 1 paziente e la stenia in 2; non sono stati osservati deficit campimetrici significativi. Al controllo eseguito a 6 mesi persisteva un lieve deficit stenico in 1 caso (2%). L'outcome post-chirurgico nei pazienti con follow up > di 6 mesi (45 casi) è risultato (scala di Engel) IA in 36 casi (80%), IB in 3 (7%), IIA 5 (11%), 1 perso al follow up (2%).

La nostra casistica conferma gli ottimi risultati dell'approccio chirurgico al trattamento della TLE con bassi livelli di morbilità post-operatoria.

Lo spettro clinico e genetico delle epilessie temporali laterali familiari

R. Michelucci, E. Pasini, G. Busolin^o, C. Di Bonaventura, O. Mecarelli[^], A. Gambardella<, M. Elia#, F. Bisulli', S. Binelli", P. Striano^^, S. Striano^^, G. Coppola§, P. Tinuper', A.T. Giallonardo*, C. Boniver\$, E. Ferlazzo^{o*}, G. Egeo*, C. Nobile^o*

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

^o Istituto di Neuroscienze, CNR, Padova

* Clinica Neurologica, Università la Sapienza, Roma

[^] Neurofisiopatologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università la Sapienza, Roma

< Unità di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro

IRCCS Istituto OASI, Troina

' Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

" Istituto C. Besta, Milano

^^ Centro per l'epilessia, Università Federico II^o, Napoli

§ Neuropsichiatria Infantile, 2a Università di Napoli, Napoli

\$ Neurofisiologia Clinica, Dipartimento di Pediatria, Padova

^{o*} IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina

In circa la metà delle famiglie con epilessia temporale laterale autosomica dominante (ADLTE) si ritrovano mutazioni del gene LGI1. Si può ipotizzare che questa eterogeneità genetica possa dipendere da differenze nelle caratteristiche cliniche delle famiglie o dall'esistenza di nuovi geni coinvolti nel determinismo della ADLTE. Lo scopo dello studio è valutare se lo spettro clinico delle epilessie temporali laterali familiari sia più ampio di quanto finora ritenuto e in che misura le mutazioni del gene LGI1 siano associate alla malattia.

Nell'ambito di uno studio collaborativo della Commissione Genetica della LICE abbiamo selezionato 25 famiglie i cui probandi presentavano crisi epilettiche temporali laterali. I probandi e gli altri membri affetti delle famiglie sono stati sottoposti ad uno studio clinico, EEG e MRI. Il DNA dei probandi è stato testato per la presenza di mutazioni in LGI1 mediante sequenziamento diretto degli esoni.

Le famiglie sono state suddivise in due gruppi:

- 1) Sedici famiglie nelle quali la trasmissione è apparsa chiaramente compatibile con il modello autosomico dominante. In 6 di queste famiglie sono state trovate mutazioni in LGI1 (37.5%);
- 2) Nove famiglie nelle quali la trasmissione ereditaria è di tipo complesso. Nessuna di queste presenta mutazioni LGI1 (0%).

Le caratteristiche cliniche dei pazienti appartenenti ai due sottogruppi, composti rispettivamente da 64 e 22 pazienti, non differiscono sostanzialmente per quanto riguarda età di insorgenza (20 vs 18 anni), frequenza di crisi parziali con aura uditiva/afasica (73 vs 77%), e la frequenza di crisi tonico-cloniche (61 vs 63%).

Tra le nostre famiglie con epilessia temporale laterale familiare abbiamo identificato due condizioni distinte: ADLTE (che presenta mutazioni in LGI1 in circa 1/3 delle famiglie) e una epilessia temporale laterale con trasmissione ereditaria complessa, senza evidenza di mutazioni in LGI1. La modalità di trasmissione appare il fattore più rilevante nel condizionare la presenza di mutazioni del gene LGI1.

Effetto dello zonisamide sulle funzioni cognitive in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente

M. Mitolo, M. Tursi, M. Ladogana[°], G. Boero^{°°}, P. Lamberti[°], A. La Neve[°], M. F. De Caro

Ambulatorio di Neuropsicologia clinica, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari

[°]Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari

^{°°}Divisione di Neurologia, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

Nella scelta di una terapia cronica gli effetti collaterali devono essere considerati in egual misura all'efficacia. La zonisamide (ZNS) è un farmaco antiepilettico recentemente introdotto in commercio in Italia.

Obiettivo dello studio è valutare l'effetto sulle funzioni cognitive della ZNS, utilizzata come terapia aggiuntiva in un gruppo di pazienti affetti da Epilessia Focale (EF) Farmaco-resistente.

Si tratta di uno studio longitudinale, prospettico, in aperto. Sono stati reclutati pazienti affetti da EF farmaco-resistente afferenti al Centro per l'Epilessia della I° Clinica Neurologica dell'Università di Bari.

Criteri di inclusione: -età >16 aa; -terapia antiepilettica concomitante stabile nei 3 mesi precedenti. Criteri di esclusione: -patologia neurologica o sistemica progressiva; -presenza di ritardo mentale; -pazienti di madrelingua non italiana.

La ZNS era titolata (> 2 mesi) alla dose iniziale di 50 mg/die b.i.d., con successivi incrementi di 50 mg/die ogni 2 settimane fino alla dose di 300 mg/die.

I pazienti arruolati venivano sottoposti a valutazione neuropsicologica prima della somministrazione (baseline) della ZNS e dopo 6 mesi di trattamento (T1), all'interno dell'ambulatorio di Neuropsicologia clinica del Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche presso il Policlinico di Bari. È stata utilizzata la seguente batteria neuropsicologica: Matrici di Raven, Test di Memoria di Prosa, 15 Parole di Rey, Figura complessa di Rey, Span di cifre diretto e inverso, Test di Corsi, Matrici Attentive, Trail Making A e B, Test dei gettoni, Fluenza Verbale Fonemica e Semantica. Lo stato ansioso-depressivo è stato valutato attraverso la Beck Depression Inventory e la STAI-X1 e STAI-X2.

L'analisi statistica è stata effettuata con il Wilcoxon signed-rank test.

Riportiamo i dati preliminari, relativi ai primi dieci pazienti arruolati (4 M; età media 48±10 aa; scolarità media 7,9±3,7 aa).

Tutti i tests neuropsicologici somministrati non hanno mostrato un cambiamento significativo nelle performance ottenute tranne che nella FLUS, una prova che valuta la fluenza verbale semantica, dove si è osservato un peggioramento significativo ($p=0.015$) del punteggio ottenuto (Baseline:31+6,23; T1:26,2+3,76).

I dati mostrano una scarsa influenza della ZNS sulle funzioni cognitive dei pazienti del nostro campione eccetto che un peggioramento nelle prestazioni linguistiche. I risultati ottenuti devono essere considerati come dati preliminari a causa dell'esiguo numero di pazienti. Ci proponiamo di ampliare il campione al fine di ottenere maggiori evidenze.

L'assistenza al paziente con epilessia nell'ambulatorio di medicina generale: risultati di un questionario conoscitivo

B. Mostacci, M. Broli, F. Bisulli, F. Pizza, R. D'Alessandro, A. Baruzzi, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze neurologiche - Università di Bologna

In Italia il paziente con epilessia è seguito prevalentemente dal neurologo, talora in un Centro Epilessia (CE). Poco è noto sulle abitudini e le necessità dei medici di medicina generale (mmg) nell'assistenza a questi pazienti. Abbiamo somministrato ad un campione di mmg della provincia di Bologna un questionario conoscitivo per indagare questi aspetti.

Abbiamo ideato un questionario comprendente domande sul comportamento abituale dei mmg in caso di pazienti con crisi epilettiche di nuova diagnosi o epilessia in trattamento cronico. Abbiamo incluso domande sulla soddisfazione e le necessità dei mmg nella cura di questi pazienti. Il questionario è stato preventivamente sottoposto a nove mmg per testarne la comprensibilità e l'assenza di incongruenze. La versione definitiva del questionario è stata consegnata a tutti i mmg che hanno partecipato ad un seminario sull'epilessia nell'ambito dei seminari obbligatori promossi dall'AUSL di Bologna, con la richiesta di riconsegnarlo prima dell'inizio delle relazioni.

Hanno partecipato al seminario 457 mmg. Abbiamo raccolto 382 questionari compilati (83,6% del totale). I medici che hanno risposto erano per il 63,9% maschi. L'età media era 53,6 anni. Il 52,9% ha affermato di avere 1-5 pazienti con epilessia, il 35,9% 5-10, il 5,9% più di 10, il 5,6% nessuno.

In caso di sospetta prima crisi epilettica, il 57,7% ha affermato di inviare il paziente ad un neurologo del SSN, il 19% ad un CE, il 17% al PS come visita neurologica urgente, il 3% ad un neurologo privato di fiducia, il 1,9% di prendere in carico il paziente ed impostare, se necessario, una terapia antiepilettica. In caso di pazienti con epilessia cronica i mmg hanno affermato di richiedere una consulenza specialistica (anziché gestire la situazione autonomamente) nel 97,4% dei casi in caso di scarso controllo delle crisi, nel 90,7% in caso di gravidanza o volontà di intraprendere una gravidanza, nel 79,1% in caso di necessità di terapie concomitanti o cure dentarie, nel 66,1% in caso di effetti collaterali, nel 65,3% in caso di necessità di inserimento sociale del paziente con disturbi neuropsichiatrici, nel 56% in caso di necessità di certificazioni. Qualora esista un farmaco generico corrispondente, il 35,5% afferma di prescriverlo anche in caso di prescrizione del farmaco commerciale da parte dello specialista.

Riguardo le difficoltà principali nella gestione del paziente con epilessia, il 54% ha affermato che è un disturbo che richiede competenze specialistiche, il 17,8% che la terapia è difficile da gestire, il 14,4% che la gestione richiede molto tempo. Per il 34,9% non ci sono difficoltà particolari. Il 95,9% è soddisfatto della gestione dei suoi pazienti con epilessia. Il 93,4% desidera una maggior condivisione di informazioni con lo specialista. In particolare, il 64,6% troverebbe utile una consulenza telefonica/via e-mail, il 42% maggiori informazioni nei referti, il 37,5% la condivisione di una cartella elettronica, il 37,5% iniziative di aggiornamento. Il 71,9% è a conoscenza del fatto che a Bologna sono attivi due CE.

C'è stata una larga partecipazione dei mmg cui abbiamo proposto il questionario. Si conferma la forte tendenza a ricorrere allo specialista sia in caso di sospetta prima crisi che per gli ordinari problemi della gestione cronica dell'epilessia. Nonostante il 71,9% dei mmg affermi di sapere dell'esistenza dei due CE cittadini, solo il 17% vi invia i pazienti con sospetta prima crisi.

Quasi la totalità dei mmg è soddisfatta della gestione dei propri pazienti con epilessia, tuttavia il 93,4% desidera una maggiore condivisione di informazioni con lo specialista. Particolarmente attraente sembra la possibilità di consulenza telefonica o via e-mail.

Abitudine al fumo in pazienti con epilessia frontale notturna (EFN)

I. Naldi, F. Bisulli, L. Vignatelli, L. Licchetta, F. Pittau, B. Mostacci, L. Di Vito, C. Stipa, D. Capannelli, F. Provini, P. Montagna, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

L'epilessia frontale notturna (EFN) comprende un ampio spettro di manifestazioni parossistiche di variabile entità che compaiono durante il sonno.

L'effetto benefico della somministrazione di nicotina è stato riportato in pazienti affetti da Epilessia Frontale Notturna Autosomica Dominante (Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy- ADNFLE) in cui era presente la mutazione del recettore neuronale nicotinico dell'acetilcolina (nAChR). (Picard et al., 1999; Willoughby et al., 2003) Lo scopo del nostro studio è quello di verificare se esiste una maggior incidenza di fumatori tra i pazienti con EFN ed i loro famigliari, paragonati ad un gruppo sano di controllo.

Sono stati inclusi i seguenti gruppi di individui: 1) pazienti con EFN documentata mediante la registrazione video-polisonnografica di un episodio critico maggiore con caratteristiche ipermotorie, oppure di almeno due episodi minori (arousal parossistici); 2) almeno 7 membri appartenenti alla famiglia dei pazienti con EFN; 3) soggetti sani di controllo appaiati ai probandi per età, sesso, livello di istruzione e origine geografica; 4) almeno 7 membri appartenenti alla famiglia dei soggetti sani di controllo.

Da un pool di 143 pazienti afferenti al nostro centro abbiamo selezionato 33 soggetti affetti che rispondevano ai criteri di inclusione. Sono stati quindi reclutati 182 famigliari dei 33 probandi, 31 soggetti sani di controllo e 188 famigliari dei controlli per un totale di 434 individui reclutati che hanno accettato di rispondere ad un'intervista riguardante l'abitudine al fumo di sigaretta. Facendo un confronto tra i probandi e i soggetti di controllo abbiamo trovato una frequenza maggiore di fumatori tra i probandi rispetto ai controlli (45.5% vs 38.7%). Questa differenza non è risultata statisticamente significativa ($p=0.621$). Considerando inoltre l'intera popolazione in studio comprendente il gruppo di pazienti con EFN e i loro famigliari e il gruppo di controllo e i loro famigliari, la frequenza dei fumatori non si differenzia tra i due gruppi: EFN (48.8%) vs controlli sani (43.4%) ($p=0.289$).

Lo studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nella propensione al fumo di sigaretta tra i pazienti con EFN ed i loro familiari ed il gruppo di controllo. Tale dato, che non conferma le recenti osservazioni riportate in letteratura, potrebbe essere legato al fatto che i pazienti inclusi in questo studio non presentano mutazioni del nAChR e che il modello generale di ADNFLE non è in realtà rappresentativo dell'intera popolazione con EFN.

Probabilmente questa sindrome rappresenta un disturbo complesso la cui eziologia, nella maggioranza dei casi, potrebbe essere determinata dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali (modello multifattoriale poligenico), (Ottman 2005). Al momento i fattori di rischio più rilevanti sono sconosciuti. Sono perciò necessari studi epidemiologici che permettano di chiarire la natura di questi fattori di rischio.

Identificazione automatica dell'ippocampo mediante trasformazioni non rigide nella valutazione pre-chirurgica di pazienti con epilessia farmaco-resistente

G. Di Gennaro, F. Sebastiano, P. Quarato, A. Sparano

Unità Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS "NEUROMED", Pozzilli (IS)

La tecnica di esplorazione invasiva mediante elettrodi di profondità richiede, ai fini della corretta interpretazione dei dati neurofisiologici, l'accurata localizzazione dei contatti elettrodici e la loro posizione in relazione alle strutture anatomiche esplorate. L'identificazione volumetrica automatica dell'ippocampo può offrire dei benefici nello studio del declino cognitivo e nello studio della epilettogenesi di pazienti con epilessia farmaco-resistente candidati alla chirurgia mediante esplorazione con elettrodi intra-parenchimali. La procedura implementata consentirà di pianificare e ottimizzare il planning pre-chirurgico e di localizzare con accuratezza la posizione degli elettrodi esploranti.

Le coordinate dell'ippocampo sono ottenute dall'atlante di Talairach e Tournoux (TT) e trasformate nelle coordinate dell'atlante del Montreal Neurological Institute (MNI) mediante una maschera binaria di rappresentazione. Tale volume è successivamente coregistrato in maniera non rigida con la Risonanza Magnetica (RM) del paziente ottenendo un campo di deformazione. Tal campo sarà applicato alla maschera binaria dell'ippocampo e alla RM del paziente consentendo una localizzazione tridimensionale della struttura di interesse. Poiché l'ippocampo è facilmente identificabile con una 1.5 T T2-RM, è possibile delinearne manualmente; le coordinate del centro di massa ottenute in maniera manuale saranno comparate con quelle ottenute in automatico, ottenendo così una stima dell'accuratezza del metodo. Inoltre, sarà calcolato un indice volumetrico per stimare la corretta coregistrazione del nucleo.

Cinque pazienti sono stati studiati con questa tecnica. Tutti gli indici indicano un alto livello di accuratezza tra l'identificazione manuale e automatica di tale struttura.

I risultati preliminari confermano la possibilità di identificare in maniera automatica delle strutture di interesse nella valutazione pre chirurgica di pazienti con epilessia farmaco resistente esplorati con elettrodi di esploranti. Ulteriori analisi volumetriche saranno condotte sull'ippocampo al fine di ottimizzare l'implementazione di tasks clinico-scientifiche e per valutare eventuali deficit cognitivi. La procedura di localizzazione da noi utilizzata conferma la possibilità di stabilire una relazione spaziale tra la posizione di ogni elettrodo di profondità e le relative strutture corticali esplorate con una buona accuratezza.

La topografia del corpo calloso studiata con la risonanza funzionale e la trattografia del tensore di diffusione in soggetti con epilessia farmaco-resistente operati di callosotomia parziale

A. Paggi, A. Ortenzi, N. Foschi, M. Fabri G. Polonara^o, G. Mascioli^o, U. Salvolini^o, T. Manzoni**

Centro Epilessia-Clinica di Neurologia, Azienda O.-U. "Ospedali Riuniti"

*Dip.to di Neuroscienze, Sez. di Fisiologia, Univ. Politecnica delle Marche

^oIst. di Radiologia, Univ. Politecnica delle Marche; Ancona

Il trattamento delle epilessie farmaco-resistenti prevede l'eventualità di un approccio chirurgico di resezione del focolaio epilettico. Quando non è possibile individuare l'area epilettogena da asportare si può agire con approcci chirurgici cosiddetti "palliativi". Tra questi la callosotomia costituisce il primo intervento finalizzato a limitare la diffusione della scarica epilettica e quindi a ridurre la gravità delle crisi soprattutto di caduta. Una conseguenza della callosotomia può essere la sindrome da disconnessione che porta ad una serie di disturbi che dipendono dall'estensione e dalla sede della resezione callosale. Lo scopo del presente studio è di verificare, utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la trattografia del tensore di diffusione (DTT), la topografia delle fibre del corpo calloso (CC) in pazienti epilettici sottoposti a callosotomia parziale. La conoscenza dettagliata dell'organizzazione topografica della principale commessura interemisferica può aiutare a prevenire e limitare i disturbi connessi all'intervento di resezione callosale.

Tre pazienti sottoposti precedentemente a callosotomia parziale per il trattamento di una epilessia farmaco-resistente sono stati studiati con una apparecchiatura RM da 1.5 Tesla. I pazienti L.M. e D.B. hanno subito una resezione parziale anteriore del CC, il paziente M.C. una callosotomia parziale posteriore. Per valutare l'attivazione corticale ed il grado di trasferimento interemisferico, i pazienti hanno ricevuto vari tipi di stimolazioni sensoriali lateralizzate: L.M. e M.C. hanno ricevuto uno stimolo gustativo ed uno stimolo tattile, D.B. ha ricevuto uno stimolo tattile ed uno stimolo visivo. In ogni paziente è stata valutata mediante fMRI l'attivazione delle aree corticali sensoriali, e mediante DTT la presenza di fibre callosali tra le aree sensoriali omologhe dei due emisferi. E' stata stabilita una relazione tra la presenza di fibre callosali integre e l'attivazione bilaterale.

Lo stimolo gustativo ha evocato l'attivazione bilaterale dell'area gustativa primaria (G-I) in entrambi i pazienti M.C. e L.M.; in M.C. è stata anche osservata la presenza di un segnale vascolare nella porzione anteriore del CC risparmiato. La stimolazione tattile della mano ha evocato in L.M. l'attivazione bilaterale dell'area somatosensoriale primaria (S-I), mentre in M.C. e D.B. si attivava solo l'area S-I controlaterale; in L.M. era possibile osservare anche un focus di attivazione nel CC posteriore risparmiato. Lo stimolo visivo in D.B. ha evocato l'attivazione bilaterale dell'area visiva primaria (V-I) e un focus di attivazione nello splenio del CC risparmiato. L'analisi con il DTT ha dimostrato che in L.M. le fibre che connettono le aree S-I dei due emisferi attraversano la porzione posteriore del tronco del CC e che quelle che collegano le aree VI attraversano lo splenio, come nei controlli. In M.C., le fibre dall'area GI raggiungono l'area omologa dell'emisfero controlaterale attraverso il CC anteriore, come nei soggetti di controllo. In D.B. le fibre che connettono le aree V-I dei due emisferi attraversano lo splenio; G-I e S-I sono disconnesse dall'emisfero controlaterale.

Questi risultati dimostrano una corrispondenza tra l'integrità delle fibre nelle varie porzioni del CC e l'attivazione bilaterale delle aree corticali che le connettono. Inoltre confermano i dati di precedenti lavori in soggetti volontari sull'organizzazione topografica funzionale del CC ottenuti con fMRI e DTT.

Ruolo della 18FFDG-PET nelle epilessie focali: presentazione di una casistica pediatrica

D. Brunetto, C. Garone, V. Valenti, V. Marchiani, F.C. Moscano, V. Gentile, I. Cecconi, D.M. Cordelli, E. Franzoni

UO Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna

La 18FFDG-PET è un'indagine di neuroimaging funzionale che può permettere di identificare focolai epilettogeni, visualizzati come aree ipometaboliche in fase interictale ed ipermetaboliche in fase ictale. Ad un'analisi di immagine visiva, operatore dipendente, è possibile associare un'analisi automatizzata SPM (Statistical Parametric Mapping) basata sul confronto di singoli voxel con quelli di una popolazione di riferimento con metabolismo cerebrale normale. La metodica, ampiamente validata nello studio delle epilessie in età adulta, ha un ruolo ancora non ben definito nelle epilessie in età pediatrica.

Obiettivi dello studio sono stati: valutazione di sensibilità e specificità dell'analisi visiva con 18FFDG-PET e dell'analisi SPM nella localizzazione del focolaio epilettogeno in pazienti con epilessie farmaco-resistenti ad origine dal lobo Frontale (FLE) e/o Temporale (TLE) in età evolutiva; studio delle possibili correlazioni tra la semeiologia critica, focolaio EEG ed aree ipometaboliche; identificazione di pazienti candidabili ad una valutazione per la chirurgia dell'epilessia.

Sono stati selezionati 34 pazienti di età media 15,5 aa (range 6-26 aa) affetti da epilessia farmaco-resistente ad esordio in età infantile: TLE (17 pazienti), FLE (13 pazienti), F-T (4 pazienti). I soggetti arruolati sono stati studiati con Poligrafia veglia e sonno, 18FFDG-PET e analisi SPM in fase intercritica, comparando il metabolismo dei pazienti con una coorte di soggetti adulti con normale metabolismo cerebrale, e RMN per evidenziare eventuali anomalie strutturali cerebrali. È stata messa a confronto la validità delle indagini.

La sensibilità della 18FFDG-PET e dell'SPM sul totale dei pazienti è risultata pari rispettivamente al 35% e al 76%. I risultati sono stati analizzati dividendo i pazienti nei due sottogruppi. Nella FLE la sensibilità della 18FFDG-PET è risultata del 23% all'immagine visiva e 47% all'analisi statistica SPM. Nella TLE è stata riscontrata una analoga sensibilità all'immagine visiva mentre una sensibilità del 53% all'analisi statistica SPM. Nei F-T la sensibilità della 18FFDG-PET è stata pari al 75%, con incremento sino al 100% se si associa l'analisi statistica SPM.

L'EEG veglia e sonno ha evidenziato anomalie multifocali in 8/13 (61,5%) pazienti con FLE e in 15/17 (88%) pazienti con TLE; anomalie focali in 5/13 (38,5%) pazienti con FLE, unilaterali in 2 soggetti e bilaterali in 3, e nei rimanenti 2/17 (12%) pazienti con TLE, di cui uno bilaterale l'altro T destro; infine nel gruppo dei F-T l'EEG ha evidenziato anomalie nell'area esaminata in tutti e quattro i pazienti. La RMN encefalo in un solo caso ha evidenziato un'area lesionale correlabile al focolaio epilettogeno e nei restanti casi (15/34, 44%) si rilevano anomalie aspecifiche a livello del corpo calloso o dei ventricoli cerebrali.

Della casistica analizzata in 8/34 (23,5%) pazienti è stata eseguita la valutazione pre-chirurgica ed al momento attuale due pazienti con PET positiva, sono stati trattati con intervento resettivo del focolaio epilettogeno.

Lo studio suggerisce come l'analisi qualitativa e parametrica PET presenti una buona sensibilità nell'identificare il focolaio epilettogeno anche in età evolutiva e nel selezionare pazienti che, in assenza di anomalie strutturali alla neuroimaging, possono beneficiare di una resezione limitata all'area che genera la scarica parossistica.

Un approccio metodologico integrato nello studio delle epilessie focali non sintomatiche dell'infanzia

*A. Boni, M. Filippini, S. Giovannini, M. Giannotta, A. Pini, P. Visconti, M. Filippini, A. Guerra, G. Gobbi, C. Pettinato**

Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Neuroscienze, Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi, Bologna - *Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola Malpighi, Bologna

Le epilessie non sintomatiche dell'infanzia possono associarsi a deficit cognitivi sia a breve che a lungo termine, nonostante un'evoluzione benigna degli episodi critici. Il tipo, la gravità e l'evoluzione del deficit dipendono da diverse caratteristiche dell'attività epilettogena, quali la localizzazione, la sede e la frequenza delle anomalie.

La definizione e la localizzazione della sede delle anomalie epilettogene, quindi, rappresentano un obiettivo importante nello studio diagnostico e prognostico delle epilessie non sintomatiche dell'infanzia. Sebbene l'EEG rappresenti ancora il "gold standard" nella definizione della regione epilettogena, nuove tecniche di neuroimmagine funzionale quali l'FDG-PET si sono dimostrate un utile strumento integrativo nelle indagini per la localizzazione, in grado anche di tracciare una mappa del funzionamento corticale e sottocorticale. Obiettivo dello studio è di valutare la concordanza nell'integrazione dei risultati ottenuti dall'EEG e dalla FDG-PET rispetto alla localizzazione dell'area o delle aree cortico-sottocorticali interessate dall'attività epilettogena, anche in rapporto all'ipotesi localizzatoria formulata al momento della diagnosi sulla base della semiologia critica. I risultati ottenuti sono stati utilizzati per ipotizzare la disfunzione di circuiti neuronali e la relazione con il profilo neuropsicologico emerso.

Metodi

Si tratta di uno studio prospettico iniziato nel 2006 e concluso a dicembre 2008. Si presentano i risultati ottenuti dallo studio di 15 pazienti consecutivi (14 maschi ed 1 femmina, di età compresa tra 7 e 15 anni) con diagnosi di Epilessia focale non sintomatica. All'ingresso, tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica standardizzata del funzionamento intellettuale globale e specifico, a Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) a 1,5 o a 3 tesla, a FDG-PET. Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a registrazione EEG di veglia e sonno (Sistema Internazionale 10-20). Sono stati esclusi i pazienti con lesione riscontrata alla RMN encefalo, con ritardo mentale e anamnesi positiva per possibile danno peri-natale. Al momento della diagnosi, l'ipotesi localizzatoria del focolaio epilettogeno si è basata sulla sede delle anomalie EEG intercritiche e della semiologia delle crisi, secondo la classificazione di Luders et al. (1998); tali parametri sono stati poi rivisti al termine dello studio separatamente da due degli autori in cieco.

Risultati

A partire dalla diagnosi effettuata sulla base della semiologia clinica, risultano 10/15 casi di concordanza tra EEG intercritico, PET e valutazione neuropsicologica. Tra i restanti 5 pazienti, 4 mostrano una localizzazione all'EEG intercritico diversa dai risultati della FDG-PET e della valutazione neuropsicologica; inoltre, 1 paziente mostra un profilo neuropsicologico che non correla con la localizzazione del focus, sebbene tale relazione fosse evidente in passato.

L'incremento di frequenza delle anomalie EEG sembra associarsi ad un coinvolgimento dei nuclei della base evidenziato alla FDG-PET e ad una difficoltà di coordinazione motoria all'esame neuromotorio e neuropsicologico.

Lo studio statistico dei risultati è in corso.

Conclusioni

Questo studio conferma che nelle Epilessie focali non sintomatiche dell'infanzia l'uso di un approccio integrato favorisce una più precisa localizzazione del focus epilettogeno. L'integrazione fra i dati desumibili dalla FDG-PET e dalla valutazione neuropsicologica apporta inoltre un contributo specifico nella definizione di network complessi cortico-sottocorticali la cui disfunzione su base epilettogena a livello cerebrale si associa a specifici deficit neuromotori e cognitivi.

FDG-PET in epilessia temporale criptogenetica: studio della progressione di malattia

F. Dainese, E. Cracco, F. Paladin*

Servizio Epilettologia, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia

*Dipartimento di Medicina Nucleare, Mestre, Venezia

La PET cerebrale con [18F]fluorodesossiglucosio (FDG-PET) permette misurazioni assolute del flusso sanguigno regionale e del consumo locale di glucosio. Nello studio prechirurgico dell'epilessia farmaco-resistente, l'utilizzo della FDG-PET intercritica assume valore localizzatore per l'area epilettogena in oltre l'85% dei casi di epilessie del lobo temporale (TLE). L'area di ipometabolismo che può essere riscontrata è molto più ampia dell'area di esordio delle crisi valutata dal punto di vista elettrofisiologico. Lo scopo dello studio è quello di valutare il ruolo localizzatore e sull'evoluzione della patologia della FDG-PET nell'epilessia temporale criptogenetica, mediante lo studio dell'ipometabolismo cerebrale in relazione al correlato EEG, ai dati clinici (età, durata di malattia, farmaco-resistenza), al tipo di crisi (focali e secondariamente generalizzate); l'estensione dell'area di ipometabolismo in rapporto alla durata della malattia.

Vengono inclusi nello studio pazienti con diagnosi di TLE studiati con EEG intercritico/critico e con RM cerebrale negativa; viene valutata la semeiologia delle crisi, la presenza di spike all'EEG, l'età d'insorgenza e la durata di malattia, la presenza o meno di farmaco-resistenza; i pazienti arruolati vengono quindi divisi in due gruppi a seconda della durata di malattia (+ 2 anni). La FDG-PET viene eseguita in periodo intercritico (almeno 48 ore dall'ultima crisi) con acquisizione delle immagini dopo 45' dalla somministrazione del 18F-FDG e valutazione semiquantitativa delle regioni di interesse.

Sono stati arruolati 124 pazienti (60M, 64F, età media 36,2 aa, età media di esordio 19,2 aa, durata media di malattia 15,1 aa). Nel 88,6% dei casi (110/124), è stato riscontrato un ipometabolismo unilaterale, nel 6,8% (8/124) un ipometabolismo bilaterale, nel 4,6% (6/124) la FDG-PET è risultata negativa. L'EEG intercritico aveva evidenziato anomalie focali nel 50% dei casi (62/124): nel 68% (42/62) la FDG-PET concordava, nel 22% (14/62) non concordava, nel 9% (6/62) vi era un ipometabolismo bilaterale. Nei rimanenti 62 pazienti con EEG non localizzatore, la FDG-PET ha evidenziato un ipometabolismo unilaterale nel 95% dei casi (59/62), bilaterale nei 3 pazienti rimanenti. L'ipometabolismo temporale è risultato essere più importante nei pazienti con durata di malattia superiore ai 2 aa ($p < 0.001$). Non sono state trovate differenze significative tra le forme con e senza farmaco-resistenza.

I nostri dati confermano che l'utilizzo della FDG-PET risulta indispensabile nella localizzazione dell'area epilettogena di pazienti con TLE criptogenetica ed EEG non localizzatore. Abbiamo inoltre riscontrato che il metabolismo temporale risulta ridotto in fase intercritica in particolare nei pazienti con durata di malattia superiore ai due anni, indicando che tale metodica può risultare utile nello studio della progressione della malattia.

Modificazioni emodinamiche ictali correlate alla vertigine epilettica

S. Petrucci¹, L. Lapenta¹, F. Bonini¹, S. Casciato¹⁻², S. Gagliardi¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, G. Egeo¹⁻³, A.E. Vaudano¹, M. Manfredi¹⁻², M. Prencipe¹, A.T. Giallonardo¹⁻²

1 Dipartimento di Scienze Neurologiche, Policlinico Umberto I°, Roma

2 I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli (IS)

3 I.R.C.C.S. San Raffaele Pisana, Roma

La vertigine epilettica isolata, spesso sottostimata e difficile da diagnosticare, è una rara manifestazione critica del lobo parietale, nella maggior parte dei casi espressione di epilessie sintomatiche. Recenti studi di fMRI hanno confermato, in accordo con l'organizzazione funzionale corticale, una attivazione delle aree temporo-parietali, più raramente frontali, durante il sintomo vertigine. Utilizzando la tecnica di simultaneous EEG/fMRI, che consente di localizzare le aree cerebrali responsabili di attività patologiche in pazienti con epilessia, è stato possibile documentare le modificazioni emodinamiche ictali nelle regioni funzionalmente coinvolte nell'origine e nell'evoluzione delle crisi a semiologia vertiginosa.

Presentiamo due casi di epilessia parziale, la prima sintomatica di una complessa displasia parietale, la seconda di una malformazione corticale temporo-occipitale, entrambe con crisi a semeiologia vertiginosa. Le due pazienti sono state sottoposte ad uno studio EEG/fMRI utilizzando un paradigma a eventi, nel tentativo di registrare le attività critiche correlate agli episodi descritti in anamnesi. I dati fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner convenzionale a 1.5 T (Philips Gyroscan); il segnale EEG è stato registrato utilizzando una apparecchiatura (cuffia, sistema di registrazione digitale) MR-compatibile (Micromed, Italia). I dati fMRI sono stati quindi analizzati utilizzando SPM99.

Entrambe le pazienti hanno presentato episodi critici nel corso dell'esame.

Nel primo caso sono state registrate due crisi ad esordio parieto-occipitale di sinistra e, dall'elaborazione dei dati è stato possibile documentare l'attivazione simultanea delle aree corticali centro-parietali e delle strutture mesiali dell'emisfero di sinistra. Nel secondo caso sono state registrate 13 crisi ad esordio temporo-parieto-occipitale di sinistra, correlate all'attivazione delle aree temporali posteriori e parietali di sinistra.

La registrazione delle vertigini ictali durante lo studio di EEG/fMRI ha evidenziato una buona concordanza tra dati elettro-clinici e le attivazioni fMRI.

E' stato inoltre confermato lo stretto rapporto tra le aree di attivazione fMRI e l'area lesionale: le aree di attivazione hanno interessato sia le regioni perilesionali che l'area lesionale, confermando il potere epilettogeno intrinseco dei neuroni displasici. La correlazione tra i dati elettroclinici ed emodinamici ha quindi contribuito ad una migliore definizione del network sotteso ad una manifestazione vertiginosa, evidenziando l'origine e l'evoluzione delle scariche critiche e rafforzando il valore localizzatorio della sintomatologia.

EEG/fMRI in Epilessia: comparazione fra metodi di analisi “Model Free” e “Model Based”

M. Carni^{1,2}, C. Di Bonaventura³, J. Fattuch³, A.T. Giallonardo³, G. Egeo³, A.E. Vaudano³, F. Bonini³, S. Casciato³, S. Petrucci³, L. Lapenta³, V. Nucciarelli³, S. Gagliardi³, M. Manfredi³, S. Petrucci³, M. Prencipe³, B. Maraviglia¹

¹Enrico Fermi Center (Roma); Dipartimento di Fisica, Università di Roma “La Sapienza”

²Servizio Prevenzione e Protezione-Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma “La Sapienza”

La metodica EEG/fMRI, cioè l'acquisizione simultanea di segnali elettroencefalografici (EEG) e di immagini di risonanza magnetica (fMRI), è un innovativo e potente strumento per rivelare le aree cerebrali coinvolte nelle variazioni metaboliche legate agli eventi epilettici rivelati dall'EEG. Un aspetto ancora non chiarito è se vi siano variazioni metaboliche del segnale rivelabili dalla fMRI ma non dall'EEG di scalp. Per chiarire questo aspetto fondamentale per la valutazione delle potenzialità dell'EEG/fMRI, abbiamo analizzato i dati con due diversi approcci: uno tradizionale, basato sull'utilizzo del modello lineare generale (GLM) detta “Model Based”, che tiene conto dell'informazione ottenute con l'EEG, e uno che non tiene conto del segnale EEG, detto “Model Free”, basato sull'analisi delle componenti indipendenti (ICA).

Abbiamo selezionato due pazienti: 1) N.M. (23 anni) con crisi parziale del lobo temporale nel contesto di un'epilessia parziale criptogenetica; 2) G.G. (21 anni), con crisi di assenza tipica nel contesto di un'epilessia generalizzata idiopatica.

I dati fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner per uso clinico da 1.5 T (Philips Gyroscan), due serie di 200 dinamiche temporali (EPI-Bold), ogni dinamica composta da 20 fette, TR=3s; TE=50ms; Matrice 64x64; FOV 240x240mm; spessore fetta di 5 mm; il segnale EEG è stato registrato utilizzando una apparecchiatura (cuffia, sistema di registrazione digitale) MR-compatibile (Micromed, Italia). I dati fMRI sono stati elaborati utilizzando SPM5 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) e Group ICA Toolbox (<http://icatb.sourceforge.net/>). Per la comparazione tra i due metodi di analisi, abbiamo scelto le mappe generate con ICA in base ai seguenti criteri: 1) concordanza con l'ipotesi elettroclinica; 2) esclusione delle mappe legate agli artefatti strumentali, da movimento e fisiologici; 3) analisi di cross-correlazione tra la componente temporale ICA e regressori del modello GLM (convoluzione tra evento EEG e risposta emodinamica standard hrf).

Le mappe di correlazione mostrano aree di attivazione coincidenti tra i due metodi di analisi. Nell'analisi ICA vengono evidenziate ulteriori cluster di attivazioni che, in accordo con studi su soggetti sani riportati in letteratura, sono consistenti con il cosiddetto “Resting State Networks.”

Queste comprendono aree sensitive-motorie, visive, uditive, e da aree del molto discusso “Default Mode Network (DMN)”, precuneo e aree fronto-occipitali.

Abbiamo analizzato i risultati dell'analisi ICA di dati EEG/fMRI in pazienti con epilessia durante crisi parziale e generalizzata nei quali l'analisi basata sul modello GLM aveva già rivelato aree di attivazioni giudicate concordanti con le ipotesi elettrocliniche. Usando opportuni criteri di classificazioni delle componenti ICA è stato possibile identificare una o più componenti che corrispondono alle attivazioni riscontrate con il modello GLM. Le ulteriori attivazioni rivelate dalla sola analisi ICA, che non trovano corrispondenza nei risultati derivati dagli eventi EEG, faranno da base per ulteriori ricerche ed analisi.

Incidenza e caratteristiche cliniche delle crisi sintomatiche acute in pazienti con stroke. Dati preliminari nella provincia di Modena

S. Nizzoli, A. Zini, G. Monti, F. Casoni, M. Cavazzuti, P. Nichelli, S. Meletti

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile "S. Agostino-Estense", AUSL Modena

Numerosi studi sono stati compiuti per definire l'incidenza ed i fattori di rischio di crisi epilettiche in pazienti con ictus cerebrale con risultati non sempre sovrapponibili. Lo scopo dello studio è quello di investigare un campione rappresentativo di pazienti con stroke afferenti alla nostra Unità Operativa al fine di: (1) definire l'incidenza di crisi epilettiche precoci; (2) descrivere le caratteristiche cliniche ed EEG dei pazienti con crisi; (3) valutare la mortalità a tre mesi.

Popolazione ammessa allo studio: pazienti con stroke ischemico o emorragico afferenti alla Clinica Neurologica di Modena dal 1 luglio 2002 al 31 dicembre 2006. Sono stati esclusi i pazienti con precedente stroke, TIA e i pazienti con emorragia sub-aracnoidea. La coorte è risultata composta da 1426 soggetti (età media 71.6 anni; M:55%;F:45%), 1261 colpiti da stroke ischemico e 165 colpiti da Stroke emorragico. Lo strumento di raccolta dei dati è costituito da un "registro ictus" di reparto che viene compilato per tutti i casi di evento cerebrovascolare acuto afferenti alla nostra clinica. Definizione di Crisi sintomatiche acute: crisi che si manifestano nei 14 giorni successivi all'evento. Abbiamo escluso dall'analisi i pazienti con presenza di: (1) diagnosi di crisi/epilessia antecedente; (2) comorbidità in grado di giustificare l'insorgenza di crisi a prescindere dallo stroke.

Il numero di soggetti con crisi è risultato pari a 22 pazienti (1.5% della coorte): 14 casi su 1261 ad eziologia ischemica (1.1%), 8 casi su 165 ad eziologia emorragica (4.8%)($p < 0.01$). In 17 pazienti (77%) le crisi si sono manifestate nelle prime 24 ore. In 15 pazienti è stata riportata un'unica crisi (68%), in 7 soggetti (32%) più di una crisi e in nessuno uno stato di male convulsivo. Le crisi più rappresentate sono state quelle motorie focali (45%) seguite dalle crisi convulsive (27.2%). In 8 casi (36.3%) erano evidenti anomalie parossistiche all' EEG con caratteristiche di PLEDs. L'incidenza di crisi è risultata maggiore in pazienti con ictus cardio-embolico (1.7%) rispetto a pazienti con ictus atero-trombotico (0.3%) e lacunare (0%). L'ischemia del circolo anteriore totale (TACI) è risultata la più frequente (1.9%). Per quanto riguarda gli eventi emorragici, l'emorragia lobare è stata la più rappresentata (11%). La mortalità a tre mesi è risultata maggiore nei pazienti con crisi sintomatica acuta (9.1%) rispetto ai pazienti senza crisi (0.01).

Dall'analisi dei nostri dati l'incidenza di crisi epilettiche precoci è risultata pari all'1.5%; tale dato risulta inferiore a quanto descritto in letteratura (2-5%). L'ipotesi più probabile è che questo possa dipendere dai criteri di selezione dello studio. Un altro dato da considerare è l'assenza di stati di male convulsivi: questo dato potrebbe dipendere da un bias di selezione. Da un punto di vista qualitativo l'evento crisi si manifesta più frequentemente nelle prime 24 ore e con semiologia che indica un interessamento della corteccia motoria. Concorda con quanto descritto in letteratura la maggiore incidenza di crisi correlate ad eventi ischemici ad eziologia cardioembolica ed interessanti l'intero circolo anteriore (TACI). Per quanto riguarda la mortalità a tre mesi, l'incidenza è risultata significativamente più elevata nei pazienti con crisi; tale dato non trova però riscontro con la gravità dell'ictus all'ingresso (NIHSS) e a 30 giorni valutato dalla scale di disabilità Barthel e Rankin. E' in corso l'estensione dell'analisi anche agli anni 2007-2008.

Presentazione di un protocollo per lo studio delle correlazioni “elettro-cognitive” in bambini con epilessia in corso di valutazione pre-chirurgica con elettrodi intracerebrali

F. Pelle[^], C. Pastori §, L. Castana^o, P. Scarpa[^], M. De Curtis §, G. Bottini^{^}, S. Francione^o*

[^]Laboratorio di Neuropsicologia Cognitiva, AO Niguarda, Milano

^oCentro C. Munari Chirurgia dell'Epilessia, AO Niguarda, Milano

§ Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, Milano

*Dipartimento di Psicologia, Università di Pavia

In circa il 30-40 % dei pazienti con Epilessia Parziale Farmaco-Resistente (EPFR) candidati al trattamento chirurgico una precisa definizione della Zona Epilettogena (ZE) può essere raggiunta solo attraverso l'analisi qualitativa di pattern EEG critici e intercritici acquisiti durante monitoraggio video-stereo-EEG prolungato, per mezzo di elettrodi intracerebrali impiantati con metodica stereotassica. I risultati di questo approccio sono eccellenti in termini di identificazione della ZE, ma non sono ancora stati adeguatamente utilizzati per identificare fattori di prognosi sull'outcome cognitivo dell'intervento chirurgico atto alla rimozione della stessa. Scopo di questo lavoro è la presentazione di un protocollo di studio per pazienti con EPFR in età pediatrica che, partendo dalla somministrazione di una esauriente batteria di test neuropsicologici in corso di monitoraggio Video-Stero-EEG, consenta di definire le modificazioni elettriche associate all'esecuzione dei vari test nelle diverse aree cerebrali esplorate.

E' stata indagata una popolazione di 5 pazienti di età compresa tra 5 e 12 anni, i cui dati clinici e strumentali non invasivi (anamnesi clinica completa, semeiologia clinica critica, valutazione neuropsicologica, registrazioni video-EEG) non hanno permesso una definizione precisa della ZE. Durante il monitoraggio diagnostico intracerebrale, in tutti i pazienti è stata somministrata la seguente batteria di test per domini cognitivi specifici, di comune utilizzo in età evolutiva: Livello Intellettivo; Memoria verbale a breve e a lungo termine; Memoria spaziale a breve e a lungo termine; Attenzione e Pianificazione; Funzioni Frontali; Linguaggio; Abilità prassico-costruttive; Abilità visuo-spaziali. Sono stati inoltre proposti alcuni subtest di una più ampia batteria di valutazione neuropsicologica computerizzata (FePsy), che indagano Tempi di reazione semplice e con componente decisionale; Velocità motoria; Discriminazione percettiva; Riconoscimento di parole e stimoli visivi su presentazione seriale; Discriminazione di ritmi; Pianificazione e Problem Solving; Memoria spaziale a lungo termine. La somministrazione dell'intero protocollo, della durata di circa 7 h, è avvenuta in differenti sessioni quotidiane a distanza di almeno 48 h dall'intervento di impianto di elettrodi intracerebrali ed ha previsto, per alcune prove computerizzate, l'utilizzo di metodologia “touch-screen”, allo scopo di rendere più agevole lo svolgimento delle stesse. L'intera batteria di test verrà riproposta in fase di follow-up post-chirurgico (12 mesi).

In fase preliminare, i soggetti studiati hanno mostrato un atteggiamento collaborante e finalizzato, con un buon mantenimento dei livelli di attenzione sostenuta. Alcuni dati preliminari relativi alle correlazioni “elettro-cognitive” sono esposti nell'abstract di Pastori et al in sede di questo congresso.

Il protocollo di studio prospettico presentato appare, pur nella sua complessità, realizzabile anche in età pediatrica, e permette di acquisire importanti dati cognitivi ed elettrofisiologici da sottoporre sia ad analisi quantificata del segnale EEG sia, soprattutto, a correlazione con variabili cliniche e chirurgiche post-operatorie: localizzazione dell'area di exeresi, outcome sulle crisi, follow-up post-operatorio delle funzioni cognitive studiate. Tale approccio apre la strada ad una miglior comprensione dei rapporti tra epilessia e funzioni cerebrali in età evolutiva.

Epilessia, qt lungo e morte improvvisa in una famiglia: un link genetico e fisiopatologico?

M. Pezzella¹, P. Striano², R. Paravidino², F. Zara², N. Marrazzo³, S. Striano¹

¹Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli, Federico II

²Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova

³Casa di Cura 'Montevergine', Mercogliano (AV)

Un'alterazione del ritmo cardiaco è probabilmente tra i meccanismi responsabili della maggior parte dei casi di casi morte improvvisa in epilessia (SUDEP). E' possibile che sottostanti condizioni patologiche, cardiache o respiratorie, possano favorire il verificarsi di una SUDEP. Riportiamo un caso di SUDEP in un membro di una famiglia con epilessia generalizzata idiopatica (IGE) e sindrome del QT lungo congenito.

Una paziente con IGE (crisi tonico-cloniche, mioclonie mattutine) esordita all'adolescenza decede in maniera inopinata durante il sonno all'età di 18 anni. All'esame autoptico si rileva edema polmonare e multiple aree di necrosi cardiaca. La sorella gemella dizigote presenta pure una IGE con esordio a 13 anni. Ad uno screening cardiologico praticato a seguito della morte della sorella viene rilevata una sindrome del QT lungo congenito (QT di 0.40 sec), trattata con un pacemaker/defibrillatore cardiaco. In anamnesi, la madre, senza precedenti di crisi, era morta inopinatamente in sonno all'età di 36 anni.

In una stessa famiglia coesiste un caso di morte inopinata e improvvisa in sonno, in assenza di anamnesi di epilessia, una epilessia generalizzata idiopatica in due sorelle, di cui una deceduta inopinatamente con un quadro autoptico compatibile con una SUDEP. La coesistenza di un QT lungo nella sorella con crisi potrebbe far supporre la coesistenza di una patologia cardiologica familiare di base, forse favorente la SUDEP. E' in corso uno studio genetico per verificare l'eventuale alterazione di canali ionici alla base della sindrome del QT lungo e, eventualmente, anche alla base della epilessia generalizzata idiopatica.

Studio delle variazioni cognitive in bambini trattati chirurgicamente per Epilessia Focale Farmaco-Resistente (EFFR)

C. Piroddi[§], P. Scarpa^{§^}, S. Pelle[§], G. Zanardi[^], S. Francione^{*}, C. Quattropani[§], G. Lo Russo^{*}, G. Bottini^{§^}

§Lab. Neuropsicologia Cognitiva, A.O. Niguarda, Milano

^Dip. Psicologia, Univ. Studi di Pavia

*Centro Regionale Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", A.O. Niguarda, Milano

I risultati sull'outcome cognitivo del trattamento chirurgico in bambini con EFFR sono controversi per vari fattori: caratteristiche cliniche e demografiche, strumenti diagnostici e tempi di follow-up. Nello specifico, gli studi si orientano in tre direzioni: evoluzione cognitiva post-chirurgica positiva (Elger et al., 2004), sostanziale stabilità (Korkman et al., 2005) e declino selettivo (Szabo et al., 1998).

Scopo del lavoro è analizzare l'evoluzione del profilo cognitivo in pazienti (P) sottoposti a intervento per EFFR in età compresa tra 5 e 15 anni, confrontando la valutazione cognitiva pre- e post-chirurgica in tempi differenti di follow-up.

Soggetti: 77 P con EFFR (sesso: 42 M, 35 F; età media all'intervento: 116 +/- 30 mesi; età media esordio: 46.54 +/- 37.62 mesi; durata: 69.4 +/- 38.1 mesi; frequenza crisi: Mensile: 8 P, Settimanale: 21 P, Pluri-quotidiana: 48 P; Zona Epilettogena: 39 Destra, 38 Sinistra; 29 Temporale, 32 Frontale, 14 Posteriore, 2 Emisferica).

Strumenti: test cognitivi per la valutazione di: linguaggio (Fluenza Fonemica e Semantica, Denominazione, Fusione, Segmentazione, Lettura e Scrittura di parole/non-parole, Comprensione Semantica e Sintattica, Test dei Gettoni), memoria verbale (MV) (Digit Span, Breve Racconto), apprendimento verbale (Lista di parole), memoria visuo-spaziale (MVS) (Corsi, rievocazione Figura di Rey), attenzione (A) e funzioni esecutive (FE) (Trail Making A, AB e B, Matrici Attentive, Frontal Assessment Battery), percezione visiva (PV) (Discriminazione visiva), prassia costruttiva (PC) (copia Figura di Rey) e ragionamento astratto (RA) (Test di Raven).

Analisi: considerando come variabile indipendente l'outcome clinico e come variabile dipendente la prestazione ai test cognitivi, il campione è stato suddiviso in due gruppi: guariti (classi I di Engel, N=60) e non guariti (classi da II a IV, N=17). E' stata eseguita un'Anova a una via sui due gruppi seguita da un'analisi parametrica (T-test per campioni appaiati), confrontando le prestazioni di ciascun gruppo ai test sui quattro livelli temporali (pre-chirurgico (N=77), post-chirurgico a 6-12 mesi (N=67), a 13-24 mesi (N=49) e superiore ai 24 mesi (N=27)).

Dalle analisi della parametrica emergono miglioramenti significativi nel gruppo dei guariti in tutti i domini cognitivi indagati. In particolare: nelle funzioni linguistiche (es. Fusione $p < .011$, Gettoni $p < .002$), nella MV a BT (Digit $p < .029$) e nella PV ($p < .008$) già al primo follow-up; nella MV a LT (es. Breve Racconto $p < .035$), nella MVS a BT e a LT (Corsi $p < 0$; rievocazione Figura di Rey $p < 0$), nell'A e nelle FE (es. Matrici attentive $p < .003$; Raven $p < 0$) e prassiche ($p < .001$) a partire dai 13 mesi. Infine, nel recupero lessicale semantico ($p < .021$), nella MV a BT ($p < .002$) nella MVS a LT ($p < .022$), nel RA ($p < .015$) e nella PC ($p < .016$) l'evoluzione positiva prosegue oltre i 24 mesi dall'intervento. Nei P non guariti, invece, emergono solo alcune aree di significatività specie nelle funzioni linguistiche (es. Fluenza Semantica 6-60 mesi: $p < .003$; Gettoni pre-6 mesi: $p < .023$) e nel RA (Raven 6-24 mesi: $p < .009$).

Nel nostro studio l'outcome clinico positivo si associa ad un globale miglioramento cognitivo in più domini, mentre nei P non guariti il miglioramento è più limitato e potrebbe correlare con lo sviluppo psicomotorio più che con l'intervento. I nostri risultati sono pertanto in linea con quell'orientamento della letteratura che attesta una progressione positiva delle funzioni cognitive nei P con EFFR in età evolutiva guariti dopo intervento chirurgico.

Iperomocisteinemia in pazienti epilettici in monoterapia cronica con nuovi farmaci

^{1,7}L.R. Pisani, ²V. Belcastro, ³P. Striano, ⁴D. Caccamo, ⁵G. Gorgone, ⁴R. Ientile, ⁶U. Aguglia, ⁷M.G. Marciani, ⁸S. Striano, ²P. Calabresi, ¹F. Pisani

¹Dpt di Neuroscienze, Università di Messina

²Clinica Neurologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Università di Perugia

³Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, "G. Gaslini", Università di Genova

⁴Dipartimento di Biochimica, Fisiologia e Scienze della Nutrizione, Università di Messina

⁵Clinica Neurologica, Università Campus Biomedico di Roma and Casa Di Cura "San Raffaele", Roma;

⁶Clinica Neurologica, Università degli Studi "Magna Grecia", Catanzaro

⁷Clinica Neurologica, Università di Tor Vergata, Roma

⁸Centro per l'Epilessia, "Università Federico II", Napoli

Una percentuale del 20-40% di pazienti (pz) con epilessia (e) che assumono farmaci antiepilettici (FAE) tradizionali presentano elevati livelli plasmatici di omocisteinemia. Tale condizione può associarsi ad una maggiore incidenza di patologie cerebro-vascolari e di atrofia cerebrale. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la percentuale di pz e l'entità di iperomocisteinemia in una popolazione di pz con epilessia trattati in monoterapia con nuovi FAE.

Sono stati inclusi 259 pz con e. in monoterapia con FAE tradizionali e nuovi (151M/108F, età media: 32.2 a.) e 249 controlli sani (146M/ 103F; età media: 35.4 aa.). In tutti sono stati analizzati: i) dosaggio ematico del farmaco assunto, ii) livello ematico di omocisteinemia (Hcy) totale e di folati, iii) polimorfismo C677T del gene dell'enzima MTHFR. L'analisi statistica è stata condotta con metodi parametrici e non parametrici, secondo l'appropriatezza, utilizzando Statistica v.6 (Statsoft, USA).

I pz erano in terapia con i seguenti farmaci: OXCZ (49), CBZ (40), VPA(38), TPM (35), LEV (34), LTG (33), PB (30). I livelli plasmatici di Hcy nei pz trattati con VPA, LEV, LTG erano in media 11.5 $\mu\text{mol/L}$ e, quindi, entro valori fisiologici ($< 13 \mu\text{mol/L}$) e non differivano da quelli riscontrati nella popolazione di soggetti sani (9.1 $\mu\text{mol/L}$). I livelli di Hcy ($\mu\text{mol/L}$) in relazione agli altri farmaci erano così distribuiti: 24.5, CBZ; 21.5, TPM; 21.4, PB; 17.1, OXCZ. La percentuale dei pz con iper-Hcy era così distribuita: 25.3% nei pz con nuovi FAE; 31.2% nei pz con FAE tradizionali e 9.4% nei controlli.

I nostri dati indicano che TPM e OXCZ, tra i nuovi FAE, possono indurre, come i farmaci tradizionali inducenti il metabolismo epatico, quali CBZ e PB, iper-Hcy. Tale effetto è probabilmente imputabile all'impoverimento di folati, causato dall'induzione del metabolismo epatico esplicito da questi due farmaci (il TPM quando è a dosaggi superiori ai 200 mg/die, come nella maggior parte dei nostri pz). I folati, infatti, sono dei co-fattori necessari nella catena metabolica che smaltisce l'accumulo di Hcy nel sangue. Qualora si dovesse dimostrare definitivamente che una condizione di iper-Hcy sia dannosa per il sistema vascolare e per l'encefalo, potrebbe diventare necessario trattare i pazienti iperomocisteinemici con un supplemento di folati

Utilizzo di un nuovo software diagnostico per l'analisi multicanale di registrazioni intracerebrali effettuate durante il monitoraggio pre-chirurgico in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente

*C. Pastori*ç, V. Gnatkovsky*, F. Pelle§, S. Dylgjeri*, L. Castana§, S. Francione§, M. de Curtis**

*Fondazione Istituto Neurologico C.Besta Milano

§ Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda Cà Granda Milano

ç Scuola di Specializzazione in Neurologia Milano-Bicocca

La rimozione chirurgica della zona epilettogena rappresenta una possibilità terapeutica per i pazienti con epilessia focale farmaco-resistente. In circa il 30-40% dei casi è necessario procedere all'esplorazione con elettrodi intracranici per identificare la zona epilettogena. Nonostante lo studio pre-chirurgico, in un sottogruppo di pazienti l'outcome post-chirurgico è sfavorevole per quanto riguarda il controllo delle crisi e si può verificare un peggioramento delle performances cognitive. Per comprendere le ragioni di questi insuccessi e per migliorare la predizione dell'outcome post-chirurgico è stato sviluppato un progetto di valutazione neurofisiologica e neuropsicologica dei pazienti in fase di registrazione diagnostica intracranica pre-chirurgica. Obiettivo specifico dello studio è lo sviluppo di un software che permetta di i) individuare modifiche del tracciato stereo-EEG durante l'esecuzione di test neuropsicologici, ii) correlare le modifiche osservate con specifiche aree cerebrali e iii) identificare l'area epilettogena in base alle caratteristiche del pattern stereo-EEG critico ed intercritico.

È stato sviluppato un nuovo software per l'analisi del segnale EEG basato su piattaforma LabVIEW. Il segnale analizzato deriva da ~190 canali di registrazione stereo-EEG campionati a 1000 Hz con un sistema Nikon-Kohden. L'analisi degli algoritmi è basata su tempo, frequenza (trasformata di Fourier) e dominio spaziale. La rappresentazione finale è visualizzata sulla ricostruzione di una mappa 3D della posizione degli elettrodi su coordinate RM. Diversi spezzoni di tracciato ottenuti prima, durante, dopo l'esecuzione di test neuropsicologici e durante le crisi sono stati esportati in ASCII per l'analisi.

L'analisi dei segnali ottenuti in pazienti con epilessia secondaria a displasia focale ha confermato che il software è utile per evidenziare e localizzare spazialmente modifiche del pattern stereo-EEG (incremento delle frequenze theta) durante l'esecuzione dei test neuropsicologici. Dall'elaborazione dell'integrale delle frequenze è possibile individuare quali contatti sono maggiormente attivati e correlare le modifiche osservate con specifiche aree corticali. Sono stati inoltre caratterizzati in modo quantitativo patterns di attività epilettiforme critici ed intercritici e la loro distribuzione spaziale. È stato infine possibile verificare la riproducibilità dei pattern e delle aree coinvolte da specifiche attività EEG confrontando le modifiche osservate durante ripetuti eventi consecutivi.

Il software elaborato è in grado di analizzare, confrontare e ricostruire visivamente specifici patterns di segnale stereo-EEG associati a crisi e all'esecuzione di test neuropsicologici. Questo metodo permette di identificare in modo riproducibile e quantificabile l'area epilettogena e le aree di potenziale disfunzione corticale. Nei pazienti già operati con follow-up neuropsicologico non soddisfacente, sarà possibile verificare se esiste una correlazione tra zona epilettogena e aree coinvolte da modificazioni stereo-EEG nello studio pre-chirurgico durante l'esecuzione del test poi risultato deficitario al controllo post-operatorio. In prospettiva, il software sarà potenzialmente utilizzabile per orientare la decisione sull'area da asportare chirurgicamente per migliorare l'outcome epilettologico e cognitivo nelle epilessie parziali farmaco-resistenti.

Effetti della monoterapia con levetiracetam sulle anomalie intercritiche e sull'eeG quantitativo nell'epilessia parziale: dati preliminari

A. Romigi¹, F. Izzi¹, L.R. Pisani², F. Placidi¹, C. Prosperetti¹, E. Uasone¹, F. Torelli¹, G. Vitrani¹, C. Del Bianco¹, S. Zannino¹, M.G. Marciani^{1,3}

¹ Università di Roma Tor Vergata Servizio di neurofisiopatologia Fondazione Policlinico Tor Vergata

² Università di Messina "G. Martino" Clinica neurologica

³ IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma

Il levetiracetam (LEV) è un nuovo farmaco antiepilettico (FA) recentemente approvato per la monoterapia dell'epilessia parziale con o senza generalizzazione che presenta un profilo di tollerabilità migliore dei tradizionali FA. Scopo del nostro studio è di valutare gli effetti della monoterapia con LEV sulle anomalie epilettiformi intercritiche (AEI) e sull'EEG quantitativo in pazienti affetti da epilessia parziale con o senza secondaria generalizzazione mediante uno studio computerizzato quantitativo.

Sono stati reclutati 11 pazienti (7 donne e 4 uomini, età media 62 ± 10.3 anni) affetti da epilessia parziale criptogenica o sintomatica (criteri ILAE) di nuova diagnosi e drug-naïve. Il LEV è stato titolato sino ad un dosaggio compreso tra 1000 e 3000 mg die (dose media 1318, 18 ± 337 mg). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una registrazione videoEEGgrafica standard (16 elettrodi di superficie secondo SI 10-20) prima del trattamento e dopo 6 mesi di stabile trattamento con LEV, hanno tenuto un diario delle crisi prima e dopo LEV per ottenere la frequenza delle crisi in ciascuna condizione. La detezione automatica delle AEI (AEI/10 min) ha fornito una valutazione quantitativa della distribuzione spaziale e temporale di tali anomalie. Un editing visivo ha permesso di classificare le AEI in punte, onde aguzze, complessi punta-onda focali e diffusi e di escludere gli artefatti. L'analisi "offline" dell'EEG quantitativo a riposo è stata effettuata per ottenere i dati di potenza relativa degli spettri di frequenza alfa, beta, theta e delta dopo l'eliminazione visiva di artefatti e AEI. L'analisi statistica è stata eseguita mediante il test non parametrico di Wilcoxon per le AEI e il t test di Student per i dati spettrali dell'EEG.

Il trattamento con LEV ha reso liberi da crisi 5/11 pts (45,4%), ha indotto una riduzione delle crisi >50% nei restanti 6 pts (54,6%). Il LEV ha indotto una significativa riduzione del numero totale di AEI ($p=0.003$), delle punte focali ($p=0.011$), delle onde aguzze focali ($p=0.028$) e diffuse ($p=0.017$). Non sono state rilevate differenze significative nelle punte diffuse. Non sono state dimostrate significative differenze negli spettri di frequenza relativa prima e dopo terapia con LEV.

I dati preliminari di questo studio dimostrano confermano l'efficacia clinica del LEV nella epilessia parziale. La riduzione significativa delle AEI sia focali che generalizzate sembra suggerire che il LEV moduli sia la genesi che la diffusione delle AEI. L'assenza di effetti sulla potenza relativa degli spettri EEG sembra confermare il positivo profilo cognitivo descritto in letteratura per il LEV. Un incremento della numerosità del campione.

Epilessia, deficit mnesico e disturbi psichici: aspetti diagnostici, immunologici e prognostici in una serie di 16 casi con diagnosi di encefalite limbica

E. Rosati, S. Matà, I. Naldi[§], B. Cruciatti, S. Paladini, F. Bisulli[§], G. Mazzi*, P. Tinuper[§], G.C. Muscas*

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Ospedale di Careggi, Firenze

[§]Dipartimento Di Scienze Neurologiche, Clinica Neurologica, Università di Bologna

*Servizio di Neurofisiopatologia – Servizio Immunotrasfusionale, Ospedale di Pordenone

L'encefalite limbica (EL) causa frequentemente crisi epilettiche. La sindrome ha recentemente ricevuto molta attenzione per la descrizione di casi non associati a neoplasia e perché ne è stato ipotizzato il legame con la sclerosi mesiale ad insorgenza nell'adulto da patologia a probabile patogenesi immunomediata. Altri sintomi che possono essere associati sono inoltre deficit mnesici e sintomi psichiatrici. Gli anticorpi attualmente identificati associati ad EL paraneoplastica (ELP) o non paraneoplastica (ELNP) sono svariati. Non trovano invece una precisa collocazione diagnostica i casi di EL in cui non vengono identificati una neoplasia, un'infezione né una positività per gli anticorpi antineurali, pur presentando aspetti clinici e radiologici suggestivi. I criteri diagnostici recentemente proposti per le sindromi paraneoplastiche (Graus et al. for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork, 2006) mancano inoltre di adeguata specificità. Presentiamo la nostra casistica in cui vengono analizzati alcuni di questi aspetti.

Criteri diagnostici 1) esordio recente (<5 anni) di almeno uno dei seguenti sintomi: disturbo della memoria, crisi epilettiche del lobo temporale, disturbi affettivi o del comportamento 2) Iperintensità temporale mesiale alla RM encefalo (acquisizioni in T2/FLAIR) associata, o meno, a uno dei seguenti anticorpi nel siero o nel liquor: anti Hu, Ma/ta, CV2/CRMP5, Anfifisina, CKVD, novel cell membrane antigen sia rivolti contro l'EFA6A, la subunità NMDAR o l'enzima GAD 3) non evidenza di malattie metaboliche, tossiche o infettive (la PCR positiva per HV6 non è stata considerata un criterio di esclusione) o di segni alla RM encefalo indicanti altre patologie che potessero spiegare il disturbo.

La casistica comprende 16 casi (7 maschi), osservati tra il 2002 ed il 2009 con diagnosi di ELP ed ELNP, con età media alla diagnosi di 52,95 anni (range 19-87 anni). Il disturbo più comune era quello mnesico. Nove pazienti presentavano crisi epilettiche di cui 8 ad insorgenza in età adulta e farmacoresistenti. In 6 pazienti era associata una neoplasia, di cui 3 pregresse. Frequente la misdiagnosi che ha incluso l'encefalite virale, la malattia di Creutzfeldt-Jacob e la demenza di Alzheimer. Disturbi autoimmunitari associati sono stati: storia di ipotiroidismo autoimmune precedente l'esordio dei sintomi (5 pazienti), diabete mellito tipo I, celiachia e SIADH. In 7 pazienti sono stati identificati anticorpi antineuronali. Le terapie effettuate hanno incluso immunomodulanti, immunospressori e plasmaferesi. Dopo l'esordio nessuno dei pazienti è tornato allo stato clinico basale e sono residuati deficit mnesici di vario grado e/o epilessia ed in 4 atrofia dell'ippocampo. Quattro pazienti sono deceduti.

Questa serie di pazienti fornisce ulteriore conferma che l'EL comprende condizioni infiammatorie associate o meno a neoplasie e che possono giungere all'attenzione medica per epilessia ad insorgenza in età adulta. Tuttavia le caratteristiche cliniche, a comune con altre patologie anche di tipo degenerativo e progressive, che pure possono associarsi a neoplasie, richiedono un'attenta analisi anamnestica e strumentale, per evitare errori diagnostici sulla base di criteri diagnostici ancora non sufficientemente specifici.

Valutazione della memoria mediante fMRI in soggetti normali e possibile applicazione all'iter pre-chirurgico in pazienti con epilessia del lobo temporale

C. Rosazza, L. Minati, F. Ghielmetti, F. Deleo, P. Vitali, L. D'Incerti, A.R. Giovagnoli, A. Riva, R. Spreafico, M.G. Bruzzone, F. Villani

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta," Milano

Il lobo temporale e in particolare l'ippocampo hanno un ruolo cruciale nella memoria. Sebbene la RM funzionale (fMRI) sia diventata uno strumento largamente utilizzato nella valutazione pre-chirurgica, si avverte la necessità di sviluppare dei paradigmi di memoria che siano semplici da somministrare e che attivino l'ippocampo e le strutture neocorticali nei pazienti candidati a lobectomia temporale per epilessia del lobo temporale.

Lo scopo del nostro studio è valutare l'utilizzo di paradigmi di codifica della memoria per elicitare delle attivazioni robuste dell'ippocampo e del paraippocampo e per lateralizzare la memoria verbale e non-verbale.

Un gruppo di 16 soggetti sani è stato studiato con un disegno fMRI event-related, usando tre diversi compiti di codifica: parole, oggetti e facce. Un gruppo di 5 pazienti destrimani con epilessia del lobo temporale sinistro è stato sottoposto al compito di codifica di parole e a valutazione neuropsicologica. Per entrambi i gruppi abbiamo analizzato con l'fMRI solo gli stimoli ricordati correttamente. Allo scopo di studiare la lateralizzazione della memoria, con l'fMRI è stata fatta un'analisi su regioni di interesse (ROI), scegliendo l'ippocampo e il paraippocampo come regioni di interesse, ed è stato calcolato l'indice di lateralità (LI) per ciascuna ROI.

Nei soggetti normali, in generale, le analisi hanno mostrato un'attivazione lateralizzata a sinistra con le parole (LI ippocampo: 0.29; LI paraippocampo: 0.09), bilaterale con gli oggetti (LI ippocampo: -0.02; LI paraippocampo: -0.13) e lateralizzata a destra con le facce (LI ippocampo: -0.28; LI paraippocampo: -0.24). In particolare, sono state osservate attivazioni significative dell'ippocampo con tutte e tre le categorie di stimoli. Nei pazienti le attivazioni risultano in media lateralizzate a destra con le parole, sia nell'ippocampo (LI: -0.15) che nel paraippocampo (LI: -0.08).

L'uso di questi compiti di memoria può essere considerato un valido strumento per valutare lo stato funzionale del lobo medio-temporale in campo clinico (Rosazza et al., in press).

Caratteristiche cliniche e neurofisiologiche della epilessia mioclonica progressiva correlata a mutazione del gene SCARB2 in Italia

G. Rubboli, P. Riguzzi, S. Franceschetti, A. Gambardella#, C. Campieri, S. Silipo, E. Pasini, B. Bembi§, C.A. Tassinari, A.E. Lehesjoki†, S. Berkovic‡, R. Michelucci*

U.O. Neurologia Ospedale Bellaria Bologna; * Istituto Neurologico “Besta” Milano; #Istituto di Neurologia, Università di Catanzaro; °Servizio Nefrologia, Ospedale Maggiore Bologna; § Centro Malattie Rare Udine; †Dept of Medical Genetics Helsinki Finlandia; ‡ Epilepsy Research Centre, Melbourne Australia

Una rara forma di epilessia mioclonica progressiva (EMP) con grave insufficienza renale caratterizza la sindrome “mioclono d’azione associato ad insufficienza renale”; tale sindrome è correlata a mutazioni del gene SCARB2 che codifica una proteina della membrana lisosomiale. Nel nostro studio riportiamo la descrizione, non ancora presente in letteratura, delle caratteristiche clinico-neurofisiologiche di 4 casi italiani con epilessia mioclonica progressiva associata a mutazione del gene SCARB2, senza evidenza di insufficienza renale.

I 4 pazienti (2 maschi, 2 femmine) sono stati studiati mediante controlli clinici periodici e studio neurofisiologico estensivo, comprendente EEG di veglia e di sonno, poligrafia con analisi computerizzata del segnale, potenziali evocati multimodali, EMG. Lo studio genetico è risultato negativo per mutazioni dei geni coinvolti nelle forme note di EMP, mentre ha mostrato mutazioni del gene SCARB2; 3 casi sono risultati omozigoti (in due vi era consanguineità) ed 1 caso eterozigote composto.

L’esordio dei sintomi è intervenuto ad una età compresa fra 14 e 26 anni (media: 19 anni). I sintomi iniziali (mioclono d’azione, atassia e crisi tonico-cloniche) sono rapidamente peggiorati negli anni successivi. In particolare il mioclono e l’atassia hanno dato luogo nei 3 casi omozigoti ad una sostanziale incapacità alla deambulazione dopo pochi anni dall’esordio, con successiva evoluzione verso l’exitus (in media 10 anni dopo l’esordio). In due pazienti si sono verificati stati mioclonici precipitati da stimoli visivi. La paziente eterozigote, a 5 anni dall’esordio, presenta un mioclono d’azione moderato/severo, marcata atassia della marcia, fotosensibilità.

Gli esami biochimici hanno mostrato, nel paziente vivente, una riduzione della clearance della creatinina e proteinuria compatibile con possibile glomerulosclerosi con tubulopatia secondaria e, negli altri 3 casi deceduti, assenza di alterazioni della funzione renale (anche nei mesi precedenti il decesso). Gli studi neurofisiologici hanno mostrato in tutti i pazienti: A) sull’EEG, progressivo deterioramento dell’attività di fondo con comparsa di anomalie parossistiche sia diffuse che posteriori; in sonno, comparsa di anomalie parossistiche al vertice e nelle regioni centrali; B) in poligrafia, tracciato compatibile con mioclono d’azione ed evidenza di mioclono fotico riflesso; C) potenziali evocati multimodali compatibili con ipereccitabilità corticale; D) EMG privo di alterazioni significative.

L’aspetto peculiare dei casi da noi descritti è l’evidenza per la prima volta in letteratura di un quadro di EMP associato a mutazione del gene SCARB2, senza evidenza di insufficienza renale grave, che risultava essere la causa di morte nei casi finora descritti di “mioclono d’azione associato a compromissione renale”. Tale dato quindi sembra espandere il fenotipo delle forme associate alle mutazioni del gene SCARB2 e suggerisce che tale mutazione potrebbe rappresentare una causa maggiore di EMP in Italia.

Scelte strategiche nella terapia dell'Epilessia

Martedì 19 maggio 2009

ore 15.00 - 16.30

Sala Sirene

Hotel Hilton Sorrento Palace

Moderatori:

Roberto Michelucci (Bologna)

Maria Rossana Tata (Napoli)

...all'inizio del trattamento

Ettore Beghi (Milano)

...alla sospensione

Luigi M. Specchio (Foggia)

Considerazioni pratiche

Gaetano Zaccara (Firenze)



sanofi aventis

La salute, la cosa più importante



32° Congresso Nazionale

Sorrento, 19-22 Maggio 2009

Testing neuropsicologico e WAIS-R nell'epilessia parziale farmacoresistente: predittività del lato della zona epilettogena in un gruppo di pazienti con epilessia parziale del lobo temporale

E. Santanecchi, R. Rocchi, G. Vatti, M. Cioli, D. Marino, B. Pucci

Dipartimento Neuroscienze sez. Neurologia – Università degli Studi di Siena

La capacità dell'assessment neuropsicologico di predire il lato della zona epilettogena (ZE) in pazienti con epilessia parziale del lobo temporale (TLE) farmacoresistente candidati all'intervento chirurgico, è ancora un tema molto dibattuto. Studi condotti su ampie casistiche, utilizzando una batteria di test neuropsicologici, mostrano risultati controversi, evidenziando una corretta lateralizzazione in una percentuale che va dal 50 al 70 %. Gli studi condotti utilizzando il test di Wada raggiungono percentuali nettamente superiori, ma con lo svantaggio della scarsa reperibilità del farmaco in Italia e l'invasività dell'esame. Test di memoria e intellettivi possono rappresentare un conveniente metodo per determinare l'area di genesi delle crisi nei candidati alla chirurgia integrando i dati clinici e strumentali. Data l'eterogeneità dei dati presenti in letteratura, l'obiettivo di questo lavoro è di valutare la capacità della WAIS-R e di una batteria di test neuropsicologici di predire il lato della ZE in pazienti con TLE candidati a intervento chirurgico.

Sono stati inclusi nello studio 50 pazienti (46% maschi 54 % femmine; età media 38 anni; scolarità media 12 anni) con epilessia parziale del lobo temporale (TLE) destro (RTLE 62%) o sinistro (LTLE 38%), definita da un'accurata valutazione pre-chirurgica consistente in indagini cliniche, di neuroimaging morfologico, funzionale (RM; SPECT; fMRI) e VideoEEG long term monitoring. 47 pazienti avevano una dominanza emisferica sinistra, tre soggetti mancini avevano una dominanza destra documentata con la fMRI. Non sono stati inclusi pazienti con lesioni espansive, post traumatiche o post infettive. Tutti i soggetti hanno eseguito una valutazione neuropsicologica consistente in una batteria di 13 test volti ad esplorare specifiche funzioni cognitive e la WAIS-R. Gli operatori che hanno eseguito la valutazione erano in cieco rispetto ai risultati delle restanti indagini. Assumendo quale variabile indipendente il lato della zona epilettogena, è stata effettuata un'analisi statistica attraverso una comparazione non-parametrica per campioni indipendenti (Mann-Whitney "U"), il calcolo della relativa Curva di ROC (Receiver Operating Characteristic) per i singoli subtest ed una stima delle correlazioni esistenti tra i rispettivi subtest verbali e di performance della scala WAIS-R e dei test neuropsicologici specifici per funzione.

L'analisi non parametrica ha rivelato valori statisticamente significativi al subtest visuo-spaziale "Ricostruzione Oggetti" della WAIS-R (p. 0,037) e al test "Corsi Supraspan" (p. 0,0001). La curva di ROC ha evidenziato un'area sotto la curva (AUC) di ampiezza rilevante per il "Corsi Supraspan" (AUC=0,810; ES=0,062; z=5 p.<0,05); di livello moderato invece per "Ricostruzione Oggetti" (AUC=0,683; ES=0,078; z=2,346 p.<0,05). Calcolando inoltre la curva per un indice cumulativo ricavato dalle performance ottenute ai 2 subtest la probabilità di una corretta classificazione sale all'84,9%. Il calcolo delle correlazioni tra i singoli subtest attraverso il coefficiente "Rho" di Spearman non ha evidenziato valori significativi.

I risultati del nostro studio mostrano la capacità del test Corsi Sovraspan, ed in misura minore del subtest della WAIS-R "Ricostruzione Oggetti", di predire il lato e la zona epilettogena in pazienti con epilessia del lobo temporale destro candidati a intervento chirurgico. L'individuazione sia di un cut-off specifico per entrambi i tests sia di un indice cumulativo potrebbe fornire quindi un valido strumento integrativo ai dati provenienti dalle indagini video EEG e di neuroimaging morfologico e funzionale.

Epilessia secondaria a grave cerebrolesione acquisita (GCA) e ritorno alla guida dell'autovettura in sicurezza

¹D. Saviola, ¹A. De Tanti, ²F. Baldari, ³G. Montani, ⁴G. Marangone, ⁵C. Martini

¹Centro di Riabilitazione Cardinal Ferrari Fontanellato (PR)

²Motorizzazione Civile di Parma

³Commissione Medica Patenti Locali Parma

⁴Cooperativa All Mobility Reggio Emilia

⁵Sindacato Nazionale Istruttori di Scuola Guida

Epilessia secondaria a grave cerebrolesione acquisita (GCA) e ritorno alla guida dell'autovettura in sicurezza D. Saviola, A. De Tanti Centro di Riabilitazione Cardinal Ferrari Fontanellato (PR) Si è valutata l'interferenza dell'epilessia parziale secondaria in pazienti con esiti di grave cerebrolesione acquisita sul ritorno alla guida dell'auto in sicurezza. Il progetto intrapreso dal 2006 presso il Centro Cardinal Ferrari, in collaborazione con la Motorizzazione Civile di Parma, la Commissione Medica Patenti Locale la cooperativa All-Mobility e il Sindacato Nazionale Istruttori di Scuola Guida (ARCA) prevede la verifica delle abilità necessarie. Il team riabilitativo multidisciplinare costituito da neurologo, fisiatra, oculista, fisioterapista, neuropsicologo, tecnico del simulatore di guida e istruttore di scuola guida dedicato ha effettuato valutazioni cliniche, dei fattori di rischio; test formali neuropsicologici; Vienna Test System; MMPI-2; SF-36; CIQ; colloqui con il candidato e il familiare; verifica di eventuali adattamenti all'auto con prova al simulatore, di guida su pista protetta e su strada con percorsi di difficoltà crescente. Effettuati esami ematochimici, eventuali dosaggi di farmaci antiepilettici; ECG; EEG standard; in casi selezionati EEG prolungato con deprivazione di sonno. Su 70 pazienti (pz) 5 epilettici asintomatici in terapia anticomiziale attendono di accedere alle valutazioni secondo i tempi di legge (2 anni liberi da crisi). Sono stati reclutati 65 pz ex-guidatori; di età compresa tra i 18 e i 68 anni (età media 39 anni), 52 uomini e 13 donne; 38 esiti di grave trauma cranico (TC) e 27 di patologia cerebrovascolare (CV) con Glasgow Coma Scale (GCS) all'esordio minore/uguale 8; intervallo minimo 8 mesi dall'evento acuto; Level of Cognitive Functioning (LCF) = 8/8 e reinserimento socio-lavorativo in corso. Su 65 pz valutati 51 (30 TC +21 CV) sono risultati idonei e hanno conseguito la patente B speciale dopo relativo addestramento di guida con istruttore su auto adattata. Dei 10 pz epilettici (6,5%) arruolati: 5 hanno ripreso la guida: 2 (1TC e 1CV) in terapia anticomiziale asintomatici da oltre due anni sono stati resi idonei e hanno superato il follow-up a due anni in assenza di reincidenti o infrazioni al codice della strada e hanno percorso più di 20000 km; a 1 TC, che aveva presentato crisi solo in acuto, è stata sospesa gradualmente la terapia antiepilettica che lo penalizzava cognitivamente; guida da un anno, in autonomia nel traffico autostradale (follow-up a un anno). 2 pz (1TC e 1CV) hanno conseguito la patente recentemente dopo aver atteso due anni dalla comparsa dell'ultima crisi e guidano regolarmente (follow-up a sei mesi); 1TC e 1 CV durante la valutazione hanno sviluppato epilessia e sono stati sospesi. 1 TC epilettico in politerapia, libero da crisi, non è risultato essere idoneo: all'EEG prolungato con deprivazione di sonno erano presenti frequenti assopimenti spontanei in presenza di grafoelementi puntuti e alla valutazione neuropsicologica si confermavano importanti deficit prevalentemente di natura attentiva con grave ritardo nei tempi di reazione. 1 CV con patente B speciale ha presentato la prima crisi epilettica a sei mesi, con conseguente sospensione della guida. 1 pz traumatizzato cranico portatore di derivazione ventricolo-peritoneale, aveva sviluppato in acuto anche meningite; dopo due anni è libero da crisi ma non è risultato idoneo per deficit visivo pur avendo superato le restanti valutazioni del protocollo. Nonostante il campione esaminato sia numericamente ridotto, si conferma l'importanza di una valutazione multidisciplinare accurata nella grave cerebrolesione acquisita e la necessità di follow-up protratto, anche con intervista del familiare. L'epilessia ha ritardato/impedito la ripresa della guida e quindi impatta negativamente sul reinserimento socio-lavorativo soprattutto nel giovane traumatizzato cranico; in un solo caso ha costituito una controindicazione assoluta.

Analisi non lineare del segnale EEG registrato da elettrodi subdurali e di profondità in pazienti con epilessia farmaco-resistente

F. Sebastiano, G. Di Gennaro, P. Quarato, A. Sparano, S. Paolini, R. Morace, V. Esposito, G. Cantore

Unità Chirurgiadell'Epilessia, IRCCS "NEUROMED", Pozzilli (IS)

Alcuni modelli matematici sono stati utilizzati per il riconoscimento precoce sul segnale ElettroEncefaloGrafico (EEG) di una crisi epilettica, in pazienti esplorati mediante elettrodi subdurali o intraparenchimali e candidati alla chirurgia dell'epilessia. Abbiamo utilizzato un parametro di tipo non-lineare [Approximate Entropy (ApEn)], introdotto per lo studio delle dinamiche di sistemi caotici, ai fini della detezione e della predizione della crisi epilettica. Tale parametro ci ha consentito di confrontare la variabilità dei segnali ElettroEncefaloGrafici (EEG) derivanti da scalpo con quelli registrati da elettrodi subdurali e intraparenchimali in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente candidati alla chirurgia.

Sono inclusi nello studio cinque pazienti consecutivi affetti da epilessia farmaco-resistente (3 maschi, due femmine, età media 29.1 anni) esplorati mediante indagini di tipo invasivo con impianto di elettrodi subdurali e intraparenchimali. Il parametro utilizzato è l'ApEn, che fornisce una stima della regolarità di una time series (basata sulla Kolmogorov-Sinai entropy), calcolato fissando come variabili di input $m=2$ and $r=20\%$ 1,2. Valori bassi dell'ApEn indicano grossa regolarità della serie di dati temporali analizzati. Per il calcolo della variabilità dell'ApEn sono state utilizzate delle serie temporali del segnale EEG (sampling rate di 400 Hz) di 15 minuti con finestre di osservazione di 0.5 secondi e un overlap tra i vari segmenti temporali di 30 campioni.

L'evoluzione temporale della crisi epilettica ha mostrato nei primi secondi una grossa regolarità dei segnali con una forte riduzione dei valori dell'ApEn.

Lo studio ha inoltre consentito di testare la sensibilità dell'ApEn rispetto alle Referenza Fisica (RF) e media (RAV) di acquisizione, alla sampling rate del segnale EEG e alla presenza di artefatti (soprattutto da scalpo: muscolari, oculari e interferenze ambientali). Sono stati calcolati i valori dell'ApEn in condizioni di occhi chiusi e aperti per RF e RAV e considerando sia montaggi unipolari che bipolari.

Dallo studio condotto si evince un vantaggio dell'utilizzo di analisi non lineari rispetto a quelle lineari ai fini della detezione automatica della crisi epilettica (con una forte sensibilità dei parametri studiati per singolo canale EEG e per analisi inter-emisferica). Successive analisi saranno condotte per valutare e quantificare in termini statistici tali risultati e per studiare i vantaggi di analisi non lineari applicate alla predizione e controllo della crisi epilettiche mediante il riconoscimento di segnali anticipatori della crisi nell'andamento temporale e nella distribuzione spaziale dei segnali EEG di profondità.

Donne con Epilessia e Gravidanza: Report di un Ambulatorio Neuro-Ginecologico

M. Simonetto, V. Barresi, D. Stokelj, S. Musho-Ilbeh, M. Mazzucco, M. Tomaselli, G. Maso*, S. Alberico*, G. Pizzolato, F. Monti*

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e di Neuroscienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Trieste

*Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Le donne con epilessia sono una popolazione speciale che in gravidanza abbisogna di particolare attenzione sotto molteplici aspetti: effetti delle crisi in corso di gestazione sulla madre e sul prodotto del concepimento, rischio di teratogenesi e di malformazioni congenite in relazione alla terapia antiepilettica (FAE), e da ultimo sul rischio di trasmissione genetica della patologia stessa alla progenie. Pertanto per un approccio più razionale e sicuro alla speciale condizione della gravidanza nella donna affetta da epilessia è stato creato un Ambulatorio integrato Neuro-Ginecologico (ANG) dove consigliare, gestire e seguire questa delicata popolazione.

Abbiamo reclutato in uno studio prospettico, nel periodo dal maggio 2006 al febbraio 2009, tutte le donne che si sono rivolte all'ANG desiderose di una gravidanza essendo epilettiche o quelle donne che gravide hanno presentato la prima crisi epilettica durante la gestazione.

Sono state reclutate 10 donne, con età media al momento del parto di 32,4±5,1 anni. Quattro pazienti hanno portato a termine la gravidanza, di cui 3 in FAE (VPA, PB e OXC). Due pazienti hanno presentato crisi in gravidanza ed in un caso è stata posta diagnosi e terapia. In un solo caso il parto è stato di tipo cesareo a causa di un cardiocogramma "non rassicurante", ma non dovuto ad un aggravamento dell'epilessia. Al parto il nascituro, in tutti i casi, aveva un Apgar al 1° e 5° minuto rispettivamente di 9 e 10 ed al follow up presentava una crescita normale. In gravidanza vi sono attualmente tre donne. Due pazienti sono in FAE (VPA e PB) e in un caso è stato necessario aumentare la dose di FAE durante la gestazione a causa di un peggioramento all'EEG contestuale all'avvenuta di una crisi tonico-clonica generalizzata. Ad ora i controlli ecografici a 12, 22 e 31 settimane di gestazione sono regolari. Altre due pazienti sono state seguite dall'ANG, l'una aveva avuto una sincope convulsiva nel 2° trimestre di gravidanza, mentre l'altra aveva avuto un'unica crisi tonico-clonica generalizzata sintomatica acuta anamnestica. Esse hanno espletato una gravidanza normale con un parto spontaneo ed un prodotto del concepimento sano. Una paziente affetta da epilessia (crisi di tipo focale semplice con saltuaria secondaria generalizzazione) sintomatica di malformazione artero-venosa sottoposta ad embolizzazione ed in terapia con LTG 125mg/die si è rivolta all'ANG per un counseling pre-concezionale. La paziente aveva già portato a termine una gravidanza in FAE (CBZ 800mg/die) ed il nascituro era risultato affetto alla nascita da nistagmo bilaterale.

Un ambulatorio integrato dove vi sia la collaborazione tra un Neurologo esperto di epilessia ed un Ginecologo esperto di gravidanze ad alto rischio permette un counseling ed una gestione che minimizza i rischi sia durante la gestazione che durante il parto in corso di FAE. La nostra esperienza ci dimostra che con uno stretto follow up clinico unito a EEG seriati, dosaggio FAE e controlli ecografici è possibile affrontare gestazioni senza complicanze anche con FAE di vecchia (VPA e PB) e nuova generazione (OXC). Da notare come l'unica malformazione sia avvenuta in una gravidanza precedente all'istituzione dell'ANG.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): descrizione di una casistica pediatrica

N. Specchio, M. Balestri, L. Cantonetti, F. Vigevano, L. Fusco

Divisione di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La PRES è una entità clinico-neuroradiologica, caratterizzata da un'encefalopatia acuta e focale, con segni e sintomi neurologici e neuroradiologici transitori, che interessano prevalentemente le regioni cerebrali posteriori. E' una condizione che si verifica in bambini con patologia renale, acuta o cronica, malattie autoimmuni, malattia neoplastica, recente trapianto, in corso di terapia immunosoppressiva, chemioterapici, corticosteroidi. Si manifesta con crisi epilettiche, recidivanti, focali o generalizzate, con frequente evoluzione verso lo stato di male (SE), cefalea, sintomi visivi, stato confusionale, disturbi comportamentali. Dal punto di vista neuroradiologico si distinguono forme con interessamento prevalente delle regioni occipito/parietali, e forme con interessamento diffuso o prevalente in sede extra-posteriore. Il meccanismo patogenetico può essere dovuto o ad un insulto ipertensivo acuto o ad un danno endoteliale determinato da farmaci citotossici.

Sono stati reclutati retrospettivamente 11 pazienti (7 M; 4 F) con età media: 7,5 anni (range: 2,9-13,9) affetti da patologie sistemiche neoplastiche, ematologiche, nefrologiche o reumatologiche, che necessitavano terapia immunosoppressiva o corticosteroidea. Tutti i pazienti avevano eseguito un EEG entro le 24 ore dall'esordio, ed una RM cerebrale (1,5 T) in fase acuta.

8/11 pazienti hanno presentato i sintomi a distanza di 5-75 giorni, dall'inizio della terapia immunosoppressiva. In 7/8 casi si associava ipertensione arteriosa. Il sintomo di esordio più frequente è stato una crisi epilettica in 8/11 casi (parziale in 1, secondariamente generalizzata in 3, generalizzata in 3) e SE in 1/11. Altri sintomi d'esordio sono stati cefalea, vomito, agitazione, anoressia, episodi di cianosi e apnea. 10/11 pazienti hanno presentato uno SE dopo la fase iperacuta. L'EEG sia in fase critica che post-critica, mostrava, in tutti i casi, anomalie lente e/o epilettiformi sia diffuse che localizzate sulle regioni posteriori, più spesso bilaterali. In un paziente, EEG seriali eseguiti nell'arco di 3 giorni, hanno mostrato la presenza di PLEDs. 9/11 bambini hanno presentato alla RM in fase acuta un coinvolgimento di regioni posteriori, ed in particolare: parieto-occipitale in 6 casi, parietale in 3. In tutti era evidente un coinvolgimento di regioni cerebrali extra-posteriori. In tutti i casi è stata ridotta o sospesa la terapia immunosoppressiva, nonché correzione dei valori di pressione arteriosa. In 10/11 casi è stata somministrata una terapia antiepilettica in acuto, con immediato controllo delle crisi in 5. 9/11 bambini hanno iniziato una terapia antiepilettica cronica con PB (6), CLB (1), CBZ (1), LEV (1). 21 giorni a 2 anni.

La PRES esordisce quasi sempre con crisi epilettiche parziali che facilmente vanno incontro a generalizzazione secondaria ed possono evolvere in SE. Molto frequentemente la RM evidenzia lesioni sia posteriori che extra-posteriori, le anomalie EEG sembrano essere localizzate sulle regioni posteriori. Nonostante la presentazione drammatica del quadro clinico, l'esito della PRES tende ad essere favorevole. Fattori prognostici favorevoli sono la diagnosi e terapia in acuto.

Bibliografia:

J Hinghey et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. NEJM 1996;334:494-500.

Bartynski et al. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. AJNR 2007;28:1320-1327.

Lee et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch Neurol 2008;65:205-210.

Crisi sintomatiche acute in corso di PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome): evidenza di disfunzione dei meccanismi cerebrali di autoregolazione e proposta di un nuovo acronimo

P. Striano¹, G. Morana¹, V. Belcastro², F. Tortora³, N. Tambasco², G. Servillo⁴, F. Caranci⁵, A. Rossi¹, S. Striano⁶

¹Malattie Muscolari e Neurodegenerative e Neuroradiologia, Istituto 'G. Gaslini', Genova

²Clinica Neurologica, University of Perugia

³Neuroradiologia, Seconda Università Napoli

⁴Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Università Federico II, Napoli

⁵Neuroradiologia, Università Federico II, Napoli

⁶Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

La PRES (Posterior Reversible Encephalopathy (PRES) è una condizione caratterizzata da esordio acuto di cefalea, alterazione di coscienza, cecità corticale e crisi epilettiche o stato epilettico, associate ad un ampio spettro di eziologie ed ad quadro neuroradiologico tipico. Sebbene ipertensione e farmaci citotossici siano frequentemente associati a tale condizione, la patogenesi della PRES è ancora poco chiara.

Dal 2003 ad oggi, abbiamo raccolto longitudinalmente i dati clinici e neuroradiologici dei pazienti con PRES osservati presso le Università di Napoli, Genova e Perugia. Abbiamo, inoltre, rivalutato casi con epilessia cronica e precedente storia di encefalopatia reversibile.

Negli ultimi 5 anni abbiamo osservato 31 casi di PRES associata ad eziologia varia (15 farmaci citotossici, 12 eclampsia, 3 nefropatia, 1 infezione da HIV). In oltre la metà dei casi, l'esordio è rappresentato da uno stato di male epilettico, di tipo focale o tonico-clonico. In tutti i pazienti, il quadro neuroradiologico mostrava edema corticale e sottocorticale, spesso con predominanza posteriore. Nei casi adeguatamente trattati le alterazioni radiologiche risultavano reversibili. Inoltre, abbiamo identificato due pazienti con epilessia focale e pregressa storia di PRES in cui la RM mostrava alterazioni malaciche prevalenti in sede parieto-occipitale.

Nonostante una drammatica presentazione clinica, la PRES è di solito reversibile, se prontamente identificata e trattata, sebbene in alcuni casi possono residuare danni neurologici permanenti. Sulla base di recenti studi di neuroimaging che suggeriscono un ruolo cruciale dell' alterazione dei meccanismi cerebrali di autoregolazione, proponiamo il nuovo acronimo CABS (Cerebral Autoregulation Breakdown Syndrome).

Epilessia in amaurosi congenita di Leber e alterazione della via visiva riconoscibile solo con DTI

F. Teutonico^o, P. Veggiotti^o, E. Fazzi^o, C. Uggetti^o, S. Signorini^o, S. Bastianello^o, M. Fasce^o, U. Balottin^o

^oIstituto Neurologico IRCCS C.Mondino, Pavia

Nel sistema nervoso centrale, ed in particolare nel sistema visivo, il processo degenerativo può avvenire secondo due modalità: 1) per Degenerazione Transinaptica Anterograda (DTA) nella direzione diretta, afferente, dell'informazione nervosa di tipo sensoriale in seguito ad una grave alterazione anatomico-funzionale periferica, 2) per via retrograda, in conseguenza ad una lesione delle vie retro genicolate.

Le patologie scelte come modello di studio del processo degenerativo anterogrado della via visiva nell'uomo sono: il glaucoma in età adulta e le distrofie retiniche congenite in età evolutiva.

L'Amaurosi Congenita di Leber (ACL) rappresenta la più comune distrofia retinica congenita in età evolutiva responsabile del 10-18% dei casi di cecità congenita. E' una patologia genetica caratterizzata da severa compromissione visiva a esordio connatale i cui sintomi principali sono rappresentati da grave alterazione del comportamento visivo e reperti neurofisiologici tipici (ERG estinto, PEV estinto o gravemente alterato).

Descrizione dei correlati clinici, neuroradiologici e neurofisiologici in un caso affetto da patologia visiva periferica ed epilessia verosimilmente secondaria a un processo di DTA.

Da un studio retrospettivo su una casistica di 75 pazienti affetti da ACL seguiti presso il Dipartimento di Neurologia e Psichiatria dell'Età Evolutiva dell'Istituto IRCCS "C.Mondino" di Pavia e sottoposti a specifico protocollo comprendente indagini cliniche, neurofisiologiche e neuroradiologiche, è stata riscontrata la presenza di specifiche anomalie in sede occipitale all'esame EEG in 14 casi (18%). In particolare, due soggetti tra questi hanno manifestato una franca epilessia, di cui un caso con caratteristiche di farmacoresistenza.

Quest'ultimo paziente è risultato un caso affetto da ACL diagnosticata all'età di 6 mesi. La diagnosi è stata formulata sulla base di specifici reperti clinici e neurofisiologici e confermata da analisi genetica.

Dall'età di 5 anni è comparsa un'epilessia parziale associata ad anomalie EEG focali posteriori. Nel tempo il paziente ha sviluppato una condizione di farmaco resistenza con evoluzione progressivamente peggiorativa del quadro EEG.

All'età di 12 anni il paziente è stato sottoposto a protocollo specifico comprensivo di uno studio di neuroimaging funzionale.

In particolare, il protocollo di studio neuroradiologico ha incluso uno studio morfologico tradizionale, una sequenza FFE T1 volumetrica, una sequenza di diffusione tensoriale (Diffusion Tensor Imaging ,DTI), una sequenza funzionale dinamica con stimolazione funzionale condotta mediante un disegno a blocchi.

Lo studio neuroradiologico strutturale è risultato nella norma. L'attivazione della corteccia calcarina e dei corpi genicolati laterali dopo stimolo visivo è risultata nulla. Lo studio DTI ha dimostrato che le porzioni posteriori della via ottica primaria sono marcatamente ipotrofiche, verosimilmente in rapporto a degenerazione transinaptica anterograda.

I nostri dati preliminari sembrano sostenere l'ipotesi che il deficit visivo periferico possa determinare, attraverso un meccanismo di DTA, una sofferenza a livello della corteccia occipitale che, pur in assenza di un correlato morfo-strutturale, si esprime a livello funzionale (anomalie EEG, epilessia) correlandosi con le evidenze di neuroimaging funzionale.

Nuove tecniche di neuroimaging funzionale, come la DTI, costituiscono un valido e potente strumento per lo studio dei meccanismi patogenetici sottesi all'epilessia e per una maggiore comprensione delle strutture (corticali e sottocorticali) che partecipano a specifici network epilettogeni.

Sindrome di Ohtahara familiare causata da una nuova mutazione del gene ARX

J. Galli¹, L. Giordano¹, P. Accorsi¹, G. Milito¹, A. Tiberti¹, S. Sartori², A. Murgia², F. Darra³, B. Dalla Bernardina³

¹ Unità operativa di Neuropsichiatria Infantile. Centro Regionale Epilessia, Brescia

² Dipartimento di Pediatria, Padova

³ Servizio di Neuropsichiatria Infantile. Policlinico Borgo Roma, Verona

Kato ha descritto 2 bambini con mutazioni missenso del gene ARX ed affetti da sindrome di Ohtahara (OS), ipotizza che il fenotipo di tale sindrome possa essere correlato ad una espansione del tratto di polialanina nell'ARX maggiore rispetto a quella osservata nei pazienti con spasmi infantili IS.

Per supportare il possibile ruolo causativo tra la mutazione del gene ARX e la OS descriviamo 2 maschi, nati da 2 gemelle monozigoti, affetti da OS con evoluzione in encefalopatia epilettica con spasmi, portatori di una mutazione missenso, mai descritta prima, nell'esone 5 dell'ARX.

CASO 1. Secondogenito, il padre ha sofferto di epilessia benigna dell'infanzia ed un fratello della madre, deceduto all'età di 2 anni per uno stato di male prolungato, aveva avuto crisi neonatali con IS farmacoresistenti.

A 6 giorni di vita comparsa di crisi parziali e generalizzate. EEG compatibile con OS. A 2 mesi comparsa di spasmi ed EEG ipsaritmico. Scarsa risposta ai farmaci antiepilettici (AEDs).

Attualmente (2 anni) il paziente presenta microcrania, grave deficit cognitivo e tetraparesi spastica. Non dimorfismi. Utilizza il sondino nasogastrico (SNG) per alimentarsi. Esami metabolici (lattato e ammonio plasmatici, aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, acidi grassi a lunga catena, sialotrasferina sierica, purine e pirimidine, cupremia e ceruleoplasmina) potenziali evocati visivi e cariotipo nella norma.

RM encefalo 6 giorni: normale; a 2 anni: progressiva atrofia cerebrale.

Individuata una mutazione localizzata sull'esone 5 dell'ARX.

CASO 2. Unicogenito, primo cugino del caso 1. A 20 giorni comparsa di spasmi e mioclonie. EEG compatibile con OS. Trattato con diversi AEDs con diminuzione della frequenza critica ed evoluzione dell'EEG in ipsaritmia.

Attualmente (22 mesi) il piccolo presenta microcrania (dalla nascita), grave ritardo intellettivo, tetraparesi ipotonica, crisi quotidiane ed utilizza SNG. Non dimorfismi. EEG con parossismi multifocali.

Esami metabolici (acidi grassi a lunga catena, aminoacidi plasmatici ed urinari, carnitina ed acilcarnitina), potenziali evocati visivi ed elettroretinogramma, cariotipo ed analisi molecolare per i telomeri nella norma.

RM encefalo a 6 mesi: normale; a 22 mesi: diffusa atrofia cerebrale.

Come nel caso 1 è stata trovata una mutazione localizzata sull'esone 5 dell'ARX.

Studiata la famiglia dei 2 pazienti: le madri e la nonna materna sono portatrici della stessa mutazione scoperta nei probandi.

Entrambi i bambini presentano un quadro elettroclinico compatibile con OS con evoluzione in encefalopatia epilettica farmacoresistente con spasmi. Essendo i 2 soggetti figli di 2 gemelle monozigoti, possiamo supporre un'ereditarietà x-linked. Il quadro descritto si sovrappone ai casi di Kato suggerendo l'esistenza di una possibile relazione causale tra mutazione del gene ARX e OS. La mutazione del gene ARX trovata nei nostri bambini è diversa da quelle segnalate in letteratura perchè non è ex novo ma ereditaria. L'analisi molecolare del gene ARX rileva una mutazione missenso (c.1604 T>A) sul DNA dei probandi, delle loro madri e della nonna materna. Questo tipo di mutazione, determinando la sostituzione della Leucina (idrofobica) con la Glutamina (idrofilica) in una zona funzionalmente rilevante del gene ARX (p.L535Q) è patogenetica.

La diversa mutazione scoperta nei nostri pazienti non sembra confermare l'ipotesi di Kato secondo la quale la gravità del quadro clinico sarebbe correlata alla maggior espansione del tratto di polialanina nell'ARX. Il nostro studio supporta la possibile relazione causale tra mutazione del gene ARX e casi familiari di OS, suggerendo di cercare la mutazione ARX in tutti i casi di OS.

Monosomia parziale 4p e trisomia parziale 22q: quadro elettroclinico

G. Giordano, M. Piccione, C. Spitaleri, A. Barbagallo*, G. Corsello, S. Mangano

U.O. NPI Dipartimanto universitario Materno Infantile Palermo

La Sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) è un quadro plurimalformativo con importante coinvolgimento del SNC per una delezione parziale del braccio corto del cromosoma 4 (4p-). L'incidenza è di 1:50000 con rapporto M/F 2:1. I pazienti mostrano anomalie cranio facciali caratteristiche, microcefalia, grave ritardo dell'accrescimento e dello sviluppo psicomotorio, malformazioni congenite di diversi organi e apparati. Inoltre, si riscontrano, tra i 3 ed i 21 mesi di età, crisi epilettiche toniche, tonico-cloniche generalizzate, focali, miocloniche, spasmi e stati di male. L'EEG intercritico mostra generalmente sequenze di onde lente sulle regioni centro-parietali, unilaterali o bilaterali, e punte-onde atipiche di ampio voltaggio unilaterali e bilaterali, spesso elicitate dalla chiusura degli occhi.

Recentemente, con tecniche diagnostiche più sofisticate, sono state identificate forme legate ad anomalie cromosomiche criptiche, di cui alcune da traslocazione cromosomica bilanciata familiare. In tali casi il fenotipo può essere variabile in funzione dei cromosomi coinvolti nella traslocazione. Abbiamo verificato in una paziente con monosomia parziale 4p e trisomia parziale 22q come il quadro fenotipico e quello elettrochimico potessero essere modificati rispetto la forma classica di WHS.

La paziente è una bambina di 18 mesi nata da II gravidanza, esitata in parto cesareo alla 37° w. per insufficienza placentare. Peso neonatale 1620 gr, lunghezza 40 cm, CC. 27 cm. Presentava un profilo facciale caratteristico, ipotonia ed iporeflexia, anomalie cardiache e renali ed esiti cavitari di emorragia periventricolare di IV grado. Il cariotipo è normale. All'a-CGH si è evidenziata una monosomia parziale del braccio corto del cromosoma 4 (4p16.3 di 4,26 Mb) ed una trisomia parziale del braccio lungo del cromosoma 22 (dup 22q13.2-22q13.3 di 9.9 Mb) da traslocazione bilanciata paterna.

A 17 mesi sono segnalati episodi critici il cui esordio è probabilmente riferibile ad un periodo precedente imprecisato. Le crisi, a ricorrenza pluriquotidiana e di durata di circa due minuti, sono caratterizzate da cianosi periorale, movimenti di suzione e clonie agli arti. L'EEG intercritico ha mostrato, durante la veglia, un'attività di base irregolare del tipo teta e una inusuale attività ritmica centrale a 9-10 Hz. In sonno NREM si evidenziano frequenti sequenze di onde lente e complessi PO irregolari ipervoltati in sede centrale e/o posteriore bilaterale, spesso asincroni e con tendenza alla diffusione. La bambina presenta un ritardo dello sviluppo psicomotorio. La somministrazione di VPA ha determinato un controllo delle crisi.

Il quadro clinico della paziente con doppia anomalia cromosomica (monosomia parziale 4p e trisomia parziale 22q), mai descritta in letteratura, ha consentito di verificare come il riarrangiamento cromosomico criptico possa influenzare il fenotipo ed in particolare il quadro elettroclinico. Studi recenti stanno contribuendo a identificare un pattern elettroclinico, come riportato, suggestivo della WHS. La trisomia 22, se non esita in aborto spontaneo, determina la presenza di molteplici anomalie, come nella WHS, a carico del distretto cranio-facciale e degli apparati interni. Tuttavia raramente sono state segnalate in modo dettagliato crisi epilettiche o descritti quadri elettroclinici caratteristici. Pertanto risulta difficile fare un confronto tra il quadro elettroclinico presentato dalla nostra paziente e quello determinato dalla trisomia 22. Al contrario, il quadro elettroclinico della nostra paziente presenta numerosi elementi in comune con la WHS quali le bursts di onde lente di elevato voltaggio e i complessi PO sia in sede centroparietale che parietoccipitale. I dati riscontrati ci hanno indotto ad ipotizzare che, sebbene la trisomia parziale 22q possa avere un ruolo nell'espressività fenotipica, il pattern elettroclinico appare ricollegabile alla monosomia parziale 4p.

Caso di pachigiria diffusa con sindrome di Lennox-Gastaut e nuova mutazione (GLU41LYS) a carico del gene LIS1

A.Orsini, A. Bonuccelli, I. Mantellassi, I. Sammartino, G. Taddeucci

Sez. Neuropediatria, Clinica Pediatrica 1, Università di Pisa

La lissencefalia è la più severa malformazione cerebrale causata da anomala migrazione neuronale; è caratterizzata da assente (agiria) o ridotta (pachigiria) rappresentazione delle circonvoluzioni cerebrali (spettro agiria-pachigiria). Può presentarsi isolata (ILS, isolated lissencephaly sequence) o associarsi a più complesse sindromi malformative. Ad oggi risultano responsabili di tale disordine mutazioni di 6 geni codificanti per proteine coinvolte nei meccanismi di migrazione neuronale: LIS1, DCX, TUBA1A, RELN, VLDLR e ARX; la codelezione YWHAE-LIS1 determinerebbe la S.Miller-Dieker. Mutazioni di LIS1, DCX e TUBA1A sarebbero responsabili del 65%, 12% e di altra non precisata % di casi della forma classica di lissencefalia (spessore corticale da 3.5-4 a 12-20 mm). È stato individuato un gradiente antero-posteriore: un più severo interessamento anteriore sarebbe associato a mut.di DCX, quello più posteriore a mut.di LIS1 e TUBA1A. Tra i casi con mut.di LIS1 circa il 40% mostra una delezione dell'intero gene e il 25% mostra una mut.intragenica. Recenti dati suggeriscono comunque che né il tipo né la posizione di mut.di LIS1 possono predire la severità del fenotipo.

Si descrive il caso di una paziente attualmente dell'età di 24 a 10 m affetta da pachigiria con epilessia farmaco-resistente (S. Lennox-Gastaut) e lo studio genetico relativo.

La paziente è stata sottoposta ad esami ematochimici, strumentali (EEG, RMN) e genetici (cariotipo, indagini molecolari).

Nata da 3° gravidanza a termine, con parto distocico per applicazione di ventosa. Non sofferenza perinatale. Familiarità positiva per epilessia, negativa per ritardo mentale. Dall'età di 4 m si evidenzia ritardo posturo-motorio con mancato controllo del capo; dall'età di 4 m ½ insorgenza di crisi subentranti (mioclonie palpebrali e labiali, spasmi in flessione degli arti, deviazione tonica del capo), con EEG ipsaritmico e presenza di ritmi rapidi di medio-ampio voltaggio. Dopo trattamento con ACTH miglioramento della sintomatologia convulsiva. Ricerche virologiche, CMV su urine: negativi. RMN encefalo (1998, età 13 anni): pachigiria diffusa. Cariotipo e FISH con sonda D17S379 (regione Miller-Dieker) negativi. La paziente sviluppa un grave ritardo psicomotorio, strutturando un quadro di tetraparesi spastica e un'epilessia farmaco-resistente con crisi generalizzate tonico-cloniche, crisi atoniche, assenze atipiche. EEG: ricca componente parossistica costituita da onde ampie e complessi p.o lenti a proiezione bilaterale. Sono stati utilizzati vari farmaci in diverse associazioni (VPA, CBZ, ETS, VGB, LMT, PB, TPM, OXC, Taloxa, Clonazepam, Clobazam) con temporaneo miglioramento delle crisi. Nel sett.2007 ricovero per stato di male parziale: crisi subentranti caratterizzate da spasmo facciale, sorriso stereotipato, emissione suoni gutturali; EEG: ritmo reclutante pressoché continuo in regione temporale sinistra. Attualmente è stato ottenuto un discreto controllo delle crisi (non crisi di grande male da oltre 12 mesi) con la seguente associazione: OXC, VPA, PB, clobazam.

Nel maggio 2008, alla luce delle nuove acquisizioni genetiche sulla lissencefalia, la paziente è stata sottoposta ad ulteriori indagini genetiche per la ricerca di mutazioni note in soggetti con pachigiria; data la presenza di una pachigiria diffusa, con lieve dominanza posteriore, è stata eseguita c/o il Lab. di Neurogenetica dell'Osp. Meyer l'analisi con PCR di LIS1 (PAFAH1B1) (17p13.3) che ha evidenziato presenza di mutazione de novo costituita da cambio nucleotidico c.121 G>A corrispondente al cambio aminoacidico Glu41Lys. Tale mutazione è stata riscontrata per la 1° volta nel nostro caso.

Mutazione di SCN1A in un caso di sindrome di Lennox-Gastaut con pregressa Sindrome di West ad eziologia sconosciuta

C. Zucca, N. Zanotta, R. Epifanio, F. Redaelli, M.T. Bassi**

U.O. di Neurofisiopatologia,*Laboratorio di Biologia Molecolare
IRCCS "E. Medea", Bosisio Parini (LC)

Mutazioni del gene SCN1A sono state per la maggior parte associate ad epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (GEFS+) e ad epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI) (Mulley et al. 2005). In questo lavoro descriviamo un caso di sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) con pregressa sindrome di West (SW) e con anamnesi familiare positiva per CF ed epilessia (E). L'indagine genetica ha evidenziato una mutazione di SCN1A nella paziente e nel ramo paterno della famiglia. Questa segnalazione si aggiunge ai rari casi di SLG (Berkovic et al 2006, Harkin et al 2007) e all'unico di SW (Wallace 2003) associati a mutazioni in SCN1A.

È stata sottoposta alla ricerca di mutazioni in SCN1A una paziente di 21 aa (I.F.U.) affetta da SLG e pregressa SW, in cura presso il nostro Centro dal settembre 2007, dopo revisione dei dati clinici e strumentali. L'analisi di mutazione è stata condotta mediante amplificazione e sequenziamento diretto del DNA della paziente corrispondente alla porzione codificante del gene SCN1A. La stessa indagine genetica, dopo aver ottenuto il risultato positivo nella paziente, è stata estesa ai familiari (madre, padre, fratello non affetti, nonno materno con E, nipote del padre con pregresse CF).

La paziente, nata a termine senza riferita sofferenza perinatale, ha presentato spasmi in flessione all'età di 6 mesi, con regressione dello sviluppo, per cui è stata sottoposta a 3 cicli di ACTH senza completa efficacia. Dopo un periodo riferito libero da crisi tra gli 8 mesi e i 3-4 anni, ha iniziato a manifestare crisi polimorfe: spasmi atipici, assenze atipiche, crisi con caduta (toniche e atoniche), crisi toniche in sonno e tonico-cloniche sia in veglia che in sonno, pluriquotidiane, farmacoresistenti. Dal 2006 è portatrice di stimolatore del vago. Non ha deficit motori, è affetta da insufficienza mentale grave e da disturbi del comportamento trattati con neurolettico. Le RM encefalo eseguite nella prima infanzia sono risultate negative, mentre la più recente (2004) ha evidenziato: "asimmetria dei corni temporali per prevalenza del destro con sclerosi mesiale (SMT)". Gli EEG registrati nel corso degli anni documentano anomalie epilettiformi multifocali bilaterali, diffuse con prevalenza temporale sinistra; in sonno sono presenti scariche rapide diffuse ed in un paio di tracciati sono stati registrati brevi fenomeni tonici.

L'indagine genetica ha rilevato una mutazione in eterozigosi nell'esone 6 del gene SCN1A, c.998T>C che porta ad una sostituzione aminoacidica p.I318T. Tale variazione non è presente in 100 soggetti di controllo.

La stessa variante presente nella paziente è stata rilevata nel nipote del padre (con pregresse CF), nel fratello e nel padre, mentre è assente nella madre e nel nonno materno epilettico. In assenza di dati funzionali non è possibile al momento stabilire il significato patologico di tale variante.

Questa segnalazione ci sembra particolarmente interessante per la rarità di casi riportati in letteratura di mutazione in SCN1A con SW e SLG come fenotipo, per la presenza della stessa variante nel nipote del padre con pregresse CF, oltre che nel padre e nel fratello (non affetti), e per il riscontro (limitato al referto) di SMT ad una RMN encefalo. I dati di segregazione all'interno della famiglia della mutazione identificata in SCN1A portano ad ipotizzare la presenza di eventuali altre varianti in altri geni associati ad epilessia che potrebbero spiegare la complessità fenotipica intrafamiliare osservata. Tale ipotesi è tuttora in corso di valutazione.

Descrizione di un caso clinico con delezione 4q31.3 associata ad epilessia

C. Ciampa^a, P. Striano^b, A. Coppola^a, M. Pezzella^a, L. Santulli^a, R. Paravidino^b, F. Zara^b, S. Striano^a

^aCentro Epilessia, Università Federico II, Napoli

^bDipartimento di malattie muscolari e neurodegenerative, "Gaslini" Genova

La 4q-sindrome è una ben riconosciuta entità clinica associata a dismorfismi faciali e ritardo psicomotorio. In essa non è solitamente riportata epilessia. Descriviamo un caso di delezione 4q31.3 con epilessia farmacoresistente.

DG, 18 anni. Nato pretermine, asfissia alla nascita (APGAR 1'= 4; 3'= 5). Ritardo psicomotorio grave (QI<45), associato a disturbi comportamentali. Esame obiettivo: micrognazia, palatoschisi, ipertelorismo, taglio mongolico degli occhi, attaccatura bassa orecchie, criptorchidismo sn. Non sono presenti anomalie scheletriche, l'EKG e l'ecocardiogramma sono normali. IL paziente ha manifestato convulsioni febbrili fin dai primi mesi di vita. Dai 2 aa ha iniziato a presentare, in apiressia, CTCG durante il sonno e crisi parziali complesse con automatismi, a frequenza plurisettimanale. Gli EEG intercritici evidenziano modeste anomalie parossistiche diffuse. Una TC encefalo mostra: dilatazione della cisterna magna ed ipodensità diffusa della sostanza bianca. Il cariotipo ha evidenziato monosomia della regione 4q31.3->qter. In attesa di studio array-CGH.

Il nostro paziente a differenza dei tipici casi descritti con delezione 4q, non presenta anomalie cardiache, né alterazioni degli arti, ma accanto al ritardo psicomotorio particolarmente grave e ad una importante caratteropatologia e aggressività presenta una grave epilessia farmacoresistente. La descrizione di ulteriori casi con simile delezione è necessaria per delineare una chiara correlazione fenotipo-genotipo.

Descrizione di due casi clinici affetti da epilessia associata mutazione del gene SHANK 3

I. Contaldo, F. Perrino, F. Bianco, A. Graziano, D. Lettori, C. Veredice, D. Lettori, D. Battaglia, F. Guzzetta, M. Zollino

UCSC, Roma

Caso clinico1: ragazzo di 17 anni affetto da grave ritardo mentale, epilessia e mutazione del gene SHANK 3. Nato alla 41° settimana da taglio cesareo per malposizione fetale. Evidenza di ritardo psicomotorio fin dai primi mesi di vita. La storia epilettica inizia a 10 mesi con un episodio in iperpiressia caratterizzato da ipertono generalizzato e cianosi. Successivamente compaiono crisi focali con secondaria generalizzazione a frequenza plurimensile e crisi tipo assenze atipiche. Un controllo delle crisi è stato ottenuto dall'età di 13 anni con l'associazione di VPA e CBZ. L'EEG intercritico mostra una attività di fondo malmodulata e anomalie epilettiformi tipo P e PO sulle regioni posteriori, con attivazione in corso di sonno. Alla RMN sono descritte anomalie aspecifiche della sostanza bianca. Il quadro clinico è caratterizzato da: ritardo mentale grave, completa assenza del linguaggio, tendenza al sovrappeso, tratti dismorfici (slargamento delle sopracciglia, padiglioni auricolari ampi e "imbottiti", guance paffute, dorso nasale lungo, bocca carnosa con filtrum breve, prominenza della mandibola). In ambito genetico sono stati effettuati i seguenti test: cariotipo standard(46, XY), test di metilazione del cr. 15 (negativo), FISH per del 22q13 (negativa), sequenziamento del gene SHANK 3 (mutazione, delG3895, con "frameshift", in base alla quale il gene è andato incontro a perdita di funzione).

Caso clinico2: ragazzo di 15 anni affetto da ritardo mentale medio, epilessia e mutazione del gene SHANK 3. Nato a termine da parto eutocico. Familiarità per ritardo mentale nella linea materna. Acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio in epoca. Già dal primo anno di vita evidente ritardo del linguaggio. Esordio delle crisi a 4 anni con crisi parziale complessa in iperpiressia. In seguito sono comparse crisi parziali complesse, talora con secondaria generalizzazione. Un parziale controllo delle crisi è stato ottenuto con VPA e OXBZ. L'EEG intercritico mostra asimmetria del ritmo di fondo discretamente organizzato, ritmi theta e rare P sulle regioni temporali sinistre. Il quadro RMN è caratterizzato da cisti aracnoidea del polo temporale sinistro ipoplasico, anomalie aspecifiche della sostanza bianca. All'osservazione clinica: ritardo mentale moderato, eteroaggressività, obesità e iperfagia, linguaggio disartrico, presenza di parola scandita, disprassia orobuccale, tratti dismorfici (palato ogivale, padiglioni auricolari ampi e antiversi). In ambito genetico sono stati effettuati i seguenti test: ricerca di mutazione per X-FRAGILE (negativa), studio dei telomeri (negativo), FISH per del 22q13 (negativa), sequenziamento del gene SHANK3 (variante missense del gene p.P450L)

La maggior parte delle caratteristiche fenotipiche espresse dai nostri pazienti sono inquadrare nella sindrome da del 22q13, caratterizzata da ipotonia neonatale, ritardo globale con maggior compromissione del linguaggio, dismorfismi facciali e tratti artistici. La sindrome può derivare dalla delezione della regione in toto, o da alterazioni più ristrette della regione che contiene SHANK 3. Anche se non è ancora possibile stabilire con esattezza il ruolo delle mutazioni di SHANK3 sul fenotipo, in quanto gli studi di popolazione sono ancora in corso, i nostri casi possono offrire un contributo alla correlazione fenotipo/genotipo dei pazienti con mutazione del gene SHANK 3. Suscita particolare interesse il ruolo patogenetico del gene SHANK 3 nell'epilettogenesi in considerazione delle funzioni del gene nella sinaptogenesi, nella maturazione delle spine dendritiche, e nell'attivazione dei secondi messaggeri nello spazio post-sinaptico delle sinapsi eccitatorie.

Epilessia ad evoluzione favorevole in un caso di Distrofia Muscolare Congenita con mutazione del gene *POMGnT1*

¹V. Belcastro, ¹F. Galletti, ²P. Prontera, ²E. Donti, ³M. Giuglietti, ³A. Baglioni, ⁴M. Mora, ⁵M. Elia, ¹C. Costa, ¹P. Calabresi

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

²CRR Genetica Medica, Università di Perugia

³Istituto Serafico per Sordomuti e Ciechi, Assisi (PG)

⁴U.O. Malattie Neuromuscolari, Neurologia IV, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta"

⁵U.O. Neurologia e Neurofisiopat. Clinica e Strumentale, IRCCS "Oasi Maria SS", Troina (EN)

Le distrofie muscolari congenite (CMD) sono patologie a trasmissione autosomica recessiva caratterizzate da distrofia muscolare e coinvolgimento sia oftalmico che del sistema nervoso centrale, con espressione fenotipica estremamente eterogenea. La presenza di mutazioni in geni codificanti per proteine coinvolte nel processo di glicosilazione dell' α -destroglicano, tra cui la glicosiltrasferasi O-mannosio β -1,2-N-acetilglucosaminil-transferasi (*POMGnT1*), si riscontra in circa il 20% di pazienti con CMD. Recentemente, una mutazione silente dell'esone 7 in omozigosi (c.636C>T) nel gene *POMGnT1* è stata individuata per la prima volta in un paziente con fenotipo intermedio muscle-eye-brain (MEB)/Fukuyama type ed epilessia focale.

Descrivere le caratteristiche cliniche e strumentali di un paziente affetto da CMD con fenotipo intermedio MEB/Walker-Warburg type ed epilessia, nel quale è stata identificata una mutazione silente a carico dell'esone 7 in omozigosi (c.636C>T) nel gene *POMGnT1*.

Paziente di sesso maschile, 11 anni di età che presenta: ipotonia muscolare diffusa, con parziale controllo del capo, impossibilità a mantenere la stazione eretta e capacità di eseguire soltanto movimenti di flessione-estensione degli arti superiori; grave ritardo mentale, con linguaggio limitato alla produzione di vocalizzi e sillabe; glaucoma bilaterale, con buftalmo a sinistra e cataratta a destra. All'età di sette mesi presenta crisi epilettiche a semeiologia di spasmo infantile, pluriquotidiane (circa 200 al mese) fino all'età di tre anni, quando si riducono di frequenza dopo terapia con ACTH. A sei anni presenta crisi epilettiche a semeiologia polimorfa, prevalentemente focali complesse, di tipo versivo, con secondaria generalizzazione e crisi tonico-cloniche generalizzate, con frequenza pluriquotidiana, scarsamente responsive all'acido valproico ed alla carbamazepina. Successivamente, dopo graduale sospensione della terapia anticonvulsiva, il paziente presenta una riduzione delle crisi, con frequenza di una al mese dall'età di 9 anni fino al follow-up attuale. Gli EEG in sonno farmaco indotto, eseguiti con frequenza annuale, evidenziano marcata alterazione dell'attività di fondo, con ripetute scariche di grafoelementi parossistici a morfologia di complessi punta rapida-onda lenta e polipunta rapida-onda lenta, diffusi ad entrambi gli emisferi. L'EEG attuale, eseguito a due anni dalla riduzione della frequenza delle crisi, mostra una netta riduzione delle anomalie epilettiformi. La RMN, eseguita all'età di due anni, evidenzia: dilatazione del sistema ventricolare, focolai di leucomalacia, malformazione di Dandy-Walker, ipogenesi del verme cerebellare, ridotte dimensioni del tronco dell'encefalo, polimicrogiria dei lobi frontali. La biopsia muscolare, eseguita all'età di due anni, evidenzia un quadro compatibile con distrofia muscolare. L'analisi molecolare, eseguita su DNA estratto da sangue periferico mediante sequenziamento diretto delle regioni esoniche ed introniche fiancheggianti del gene *POMGnT1*, ha documentato la presenza di una mutazione silente dell'esone 7 in omozigosi (c.636C>T).

Il paziente descritto è il secondo caso di CMD ed epilessia, associato alla mutazione c.636C>T del gene *POMGnT1*. Il nostro paziente, a differenza del caso descritto in letteratura, presenta un fenotipo intermedio tra MEB/sindrome di Walker-Warburg. Malgrado il quadro clinico sembra essere più severo rispetto al caso presente in letteratura, l'epilessia ha avuto un andamento favorevole nel corso degli anni. Nonostante i numerosi casi di CMD descritti, ad oggi non è possibile evidenziare una correlazione tra le caratteristiche cliniche, semeiologiche e prognostiche dell'epilessia e le varianti fenotipiche. La presenza di un determinato genotipo, quindi, potrebbe influenzare non solo l'espressività fenotipica dei pazienti con CMD, ma anche la forma di epilessia sottesa.

Fotosensibilità in una ragazza con S. di Hallermann-Streiff: associazione casuale o causale?

*L. Cantonetti^o, C. Buttinelli^o, M. Caporro^o, P. Tisei^o, L. Fabrizio^{\$}, M.C. Digilio[#], G. Nigro[^], D. Kasteleijn-Nolst Trenité**

^oDipartimento di Neurologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Sapienza", Ospedale S. Andrea, Roma

^{\$}U.O.C. di Oftalmologia, Ospedale S. Andrea, Roma

[#]U.O. di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-IRCCS, Roma

[^]Clinica Pediatrica, Ospedale S. Salvatore, L'Acquila

^{*}Dipartimento di Genetica, Università di Utrecht, Ospedale UMCU, Utrecht

La Sindrome di Hallermann-Streiff, è una sindrome genetica, relativamente rara, caratterizzata da dismorfismi facciali ("Bird-like face Sindrome"), cataratta congenita, microcefalia, nistagmo, bassa statura, ritardo mentale (15% dei casi) e infrequente interessamento di altri organi.

In uno solo dei casi pubblicati è stata segnalata la presenza di crisi convulsive.

Presentiamo il caso di una ragazza di 23 anni, affetta da tale sindrome, in associazione ad una Fotosensibilità Epilettica. L'obiettivo che ci proponiamo è quello di analizzare le caratteristiche cliniche e neurofisiopatologiche della ragazza e le eventuali correlazioni eziopatogenetiche con il quadro sindromico congenito, a prevalente compromissione visiva.

La paziente è stata inviata dall'oculista, a causa di una fotofobia. L'EEG mostrava la presenza di anomalie epilettiformi sulle regioni Temporo-Occipitali bilaterali, prevalenti a dx, in associazione ad una Risposta Fotoparossistica alla SLI. La ragazza è stata quindi sottoposta ai seguenti accertamenti clinico-diagnostici: TC e RMN encefalo, PEV, Video-EEG con protocollo di foto-stimolazione standardizzato, indagini sierologiche per TORCH e consulenza genetica.

All'anamnesi risultava la presenza di macrocrania alla nascita e microftalmia in occhio dx, cataratta bilaterale e nistagmo congeniti, ridotto accrescimento staturale-ponderale, strabismo, fotofobia e significativa riduzione del visus fin dai primi anni di vita, glaucoma e successivo scompenso corneale in occhio dx, all'età di 18 anni.

Venivano inoltre riferiti saltuaria cefalea e sintomi visivi positivi in ambienti molto illuminati o durante la visione di TV o PC, e 3 episodi critici fotoindotti, all'età rispettivamente di 8, 14 e 19 anni, caratterizzati da sintomi vegetativi e mioclonie agli arti, seguiti, in un'occasione, da una crisi T-C generalizzata. Non era mai stata assunta terapia antiepilettica.

L'esame fisico mostrava: dismorfismi facciali, nistagmo orizzontale, esotropia, microftalmia ed edema corneale cronico in occhio dx, adeguato sviluppo cognitivo. La TC e la RMN encefalo erano normali, mentre i PEV da Flash mostravano una riduzione di ampiezza bilaterale, maggiore in occhio dx. Alle indagini sierologiche era emersa una positività delle IgG anti-Toxoplasma Gondii. Il Video-EEG con protocollo SLI esteso e colori, evidenziava una PPR generalizzata in associazione a sintomi visivi positivi e vegetativi di entità proporzionale alle scariche, sia con luce bianca che con i filtri colorati (ad eccezione del blu e verde). La consulenza genetica ha stabilito la diagnosi clinica di Sindrome di Hallermann-Streiff.

Il caso clinico descritto rappresenta la prima segnalazione di un'associazione della Sindrome di Hallermann-Streiff con una Fotosensibilità Epilettica. Sulla base dei dati in nostro possesso non è possibile stabilire se si tratti di un'associazione casuale o causale. Tuttavia è possibile ipotizzare che una condizione di significativa deprivazione visiva precoce, abbia indotto una riorganizzazione dei circuiti cerebrali preposti alla visione, con l'insorgenza di una fotosensibilità epilettica, come espressione di "un'ipersensibilità da deafferentazione". Oppure la medesima alterazione genetica potrebbe essere alla base di entrambi i quadri clinici associati.

L'epilessia nella Sindrome di Rett

**M. Pintaudi, #A. Vignoli, *MG Baglietto, §J. Hayek, #F. Labriola, *E. Parodi, *F. Aiello, †L. Giordano, *E. Veneselli, #MP Canevini*

*U. O neuropsichiatria infantile e Centro Epilessia Istituto G. Gaslini, Università di Genova

#Centro epilessia Istituto San Paolo, Università di Milano

†Centro Epilessia, UONPIA, Spedali Civili di Brescia,

§Azienda Ospedaliera Senese. Policlinico "Le Scotte"

La Sindrome di Rett (SR) è una malattia rara che colpisce circa 1/10000-15000 bambine. Nonostante l'epilessia sia presente in circa l'80% di queste pazienti, gli studi clinici che indagano le caratteristiche delle crisi e l'uso e l'efficacia dei farmaci anti-epilettici sono scarsi.

Lo studio si prefigge di:

- Studiare la clinica dell'epilessia nella SR, le correlazioni con l'età, con il genotipo, con le caratteristiche cliniche
- Definire la reale incidenza dell'epilessia e distinguere gli eventi parossistici epilettici da quelli non epilettici
- Valutare l'efficacia dei vari farmaci anti-epilettici
- Individuare gli approcci più efficaci e migliorare il trattamento delle pazienti con SR

Lo studio è coordinato dalla Neuropsichiatria dell'Istituto G. Gaslini - Università di Genova e prevede la partecipazione dei seguenti istituti:

I. G. Gaslini - Università di Genova, I. San Paolo (MI), A.O. Fatebenefratelli (MI), Spedali Civili di Brescia, A.O. Senese. Policlinico "Le Scotte".

Sono state prese in esame 100 pazienti con SR, afferite ai vari centri. È stato preparato un questionario per ogni paziente in cui viene chiesto di ricostruire la storia epilettica del soggetto: parametri clinici generali, genotipo, età di esordio delle crisi, tipo di crisi, reperti EEG, farmaci utilizzati ed eventuale beneficio. Questo questionario viene proposto al medico che ha in carico il paziente. Nei casi in cui non è possibile la compilazione da parte del medico, il ricercatore dell'Università di Genova prende visione della cartella clinica del paziente e con la collaborazione del medico referente compila il questionario.

Crisi: la maggior parte delle crisi esordisce fra i 2 e i 5 anni

Le crisi all'esordio sono parziali o generalizzate in una percentuale simile e le crisi generalizzate Tónico-cloniche sono le più frequenti. Al follow-up la maggior parte delle pazienti presentano un solo tipo di crisi e le crisi Generalizzate Tónico-cloniche sono ancora le più frequenti

Farmaci antiepilettici: il farmaco più comunemente usato all'esordio è il Valproato, seguito dalla Carbamazepina e Lamotrigina. Il primo approccio terapeutico è nella maggior parte dei casi una monoterapia. Carbamazepina e Lamotrigina risultano essere più efficaci del Valproato e del Fenobarbital come farmaci somministrati all'esordio delle crisi. Al follow up l'associazione più efficace è risultata essere Valproato e Lamotrigina.

I farmaci di prima generazione sono ancora frequentemente usati. Sembrano essere meno efficaci rispetto ai farmaci di nuova generazione, ma va considerato che vengono spesso utilizzati nei casi più gravi.

L'associazione di tre farmaci, utilizzata nei casi più gravi, ha portato ad una diminuzione della frequenza delle crisi, ma non ad completo controllo. L'associazione di quattro farmaci non ha aumentato l'efficacia del trattamento. Le forme farmaco-responsive risultano essere trattabili con uno o due farmaci.

Il 47% dei pazienti presenta una epilessia farmacoresistente.

Gli effetti collaterali si sono verificati con una bassa frequenza. I più comuni sono agitazione e sonnolenza Epilessia e mutazioni. I pazienti con mutazioni R255X and R294X sembrano presentare più frequentemente epilessia rispetto a quelli con delezioni e ai casi negativi all'indagine genetica. Tuttavia l'epilessia farmacoresistente sembra essere meno frequente nei casi con mutazione R294X. I pazienti con mutazione nel gene CDKL5 presentano un'epilessia ad esordio precoce, farmaco-resistente nella maggior parte dei casi. Tuttavia sono stati riscontrati casi con epilessia farmacoresponsiva

Carbamazepina, Valproato e Lamotrigina risultano essere i farmaci più efficaci nel trattamento delle crisi nelle pazienti affette da SR. Circa la metà delle pazienti presenta un'epilessia farmaco-resistente. Alcune mutazioni sono più frequentemente associate ad epilessia, pur presentando una percentuale di farmacoresistenza variabile.

Sindrome di Angelman: il ruolo dell'EEG

G. Prato, M.G. Baglietto, M.M. Mancardi, M.C. Celle, E. Veneselli

Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile, U.O Neuropsichiatria Infantile, Istituto G.Gaslini Genova

La Sindrome di Angelman (Angelman Syndrome, AS) è un disordine neurogenetico dovuto a una microdelezione sul cromosoma 15 (15q11-q13) e caratterizzato da grave ritardo mentale, atassia, disturbi del linguaggio, ipotonia assiale, microcefalia, tratti dismorfici e da un particolare profilo comportamentale, con manifestazioni frequenti di riso parossistico e immotivato ("happy puppet"). La maggior parte (90%) dei pazienti con AS presenta epilessia con un pattern EEG particolare caratterizzato da sequenze prolungate di onde delta ritmiche, di ampio voltaggio, prevalenti sulle regioni frontali e da onde aguzze e punte in sequenze sulle regioni posteriori. Il pattern EEG può indirizzare la diagnosi. L'epilessia nella AS è caratterizzata da crisi generalizzate ad insorgenza precoce e da crisi polimorfe, in prevalenza assenze atipiche e crisi miocloniche. Le neuroimmagini sono negative o presentano alterazioni non specifiche.

Descriviamo 5 pz (3 maschi, 2 femmine), età media 6,2 anni (range 2a1m -14a5m), con diagnosi molecolare di AS, studiati con registrazioni EEG - critiche e intercritiche - e neuroimmagini (TC e RMN).

Tutti i pz presentano in anamnesi ritardo psicomotorio e comparsa precoce di epilessia (età media di esordio delle crisi 22m, range 20g-3a7m). 2 pz hanno presentato crisi generalizzate prolungate, in apiressia e iperpiressia, crisi mioclono-astatiche e crisi atoniche. Le neuroimmagini sono risultate negative in 2 pz e hanno evidenziato alterazioni aspecifiche in 3 pz. Tutti i pz presentavano un pattern EEG caratterizzato da onde lente di ampio voltaggio diffuse a tutto l'ambito encefalico e onde aguzze talora organizzate in sequenze sulle regioni posteriori. In 3 pz si è ottenuto un buon controllo degli episodi critici con VPA in monoterapia; in un pz il PB è risultato inefficace, mentre la CBZ ha comportato un controllo completo degli episodi; solo un pz è risultato farmaco-resistente dopo numerosi tentativi terapeutici (VPA, TPM, VGB, ACTH e CLB). Viene discussa la correlazione tra genotipo e quadro EEG.

Tutti i casi mostrano un pattern EEG suggestivo; occasionalmente le sole caratteristiche EEG possono indirizzare precocemente alla diagnosi. Anche i dati di letteratura confermano che l'analisi EEG può risultare molto sensibile e favorire la diagnosi di AS, anche in una fase in cui il quadro clinico non si è ancora completamente esplicitato.

Bibliografia:

- Galvan-Manso M. et al. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman Syndrome. *Epileptic Disord.* 2005 Mar; 7(1):19-25.
- Laan LA. et al. Angelman Syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev.* 2005 Mar;27 (2):80-7.
- Pelc K et al. Epilepsy in Angelman Syndrome. *Seizure.*2008 Apr; 17 (3):211-7.
- Valente KD et al. Angelman Syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia.* 2003 Aug; 44 (8):1051-63.
- Valente et al. Epilepsy in patients with Angelman Syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol.* 2006 Jan; 63 (1):122-8.
- Wang P.J. et al. Electroclinical characteristic of seizures-comparing Prader-Willi Syndrome with Angelman Syndrome. *Brain Dev.* 2005 Mar;27 (2):101-7.

Stato di male elettrico in sonno in paziente con Sindrome di Klinefelter e delezione 9q34

F. Ragona, E. Freri*, I. de Giorgi*, C. Zorzi*, F. L.Sciacca°, S. Brambilla°, S. Binelli^, T. Granata**

Fondazione Istituto Nazionale Neurologico C.Besta, *Neuropsichiatria Infantile, °Laboratorio analisi chimico-cliniche, ^Neurofisiopatologia

Discutiamo un paziente affetto da Sindrome di Klinefelter e delezione 9q34 con particolare attenzione al quadro elettroclinico. Nella Sindrome di Klinefelter l'epilessia è presente nel 5% dei casi e costituisce un problema "minore"; la sindrome da delezione 9q34 è stata recentemente descritta ed è caratterizzata da specifici segni dismorfici, ritardo mentale, grave ipotonia, obesità, difetti cardiaci e epilessia, solitamente ben controllata dalla terapia. La delezione cromosomica determina perdita di funzione del gene EHMT1, coinvolto nel rimodellamento della cromatina, essenziale nei processi di sviluppo.

Raccolta anamnestica, valutazione neurologica e neuropsicologica, registrazione EEG, analisi del cariotipo e studio dei riarrangiamenti subtelomerici nel paziente e nei familiari.

Maschio, età attuale 8 anni. Familiarità positiva per convulsioni febbrili. Gravidanza caratterizzata da minacce d'aborto; parto effettuato con taglio cesareo per presentazione podalica, non sofferenza perinatale. Lieve ritardo motorio e grave ritardo del linguaggio. Dai 4 anni esordio di crisi focali in veglia caratterizzate da deviazione della rima orale e clonie del volto a destra, automatismi di masticazione e cianosi periorale, ben controllate dalla terapia. Dall'età di 5 anni riscontro, presso altra struttura, di stato elettrico in sonno trattato con terapia steroidea con beneficio transitorio. Giunge alla nostra osservazione a 6 anni di età: l'obiettività generale è caratterizzata da iposviluppo staturò-ponderale e l'obiettività neurologica da microcefalia e ipotonia generalizzata. La valutazione neuropsicologica evidenzia insufficienza mentale di grado medio con marcata compromissione delle competenze linguistiche. Il tracciato EEG è caratterizzato in veglia da un'attività di fondo instabile, da componenti ritmiche rapide a localizzazione anteriore bilaterale, persistenti in sonno, e dalla presenza di anomalie epilettiformi in sede centro temporale sinistra, che in sonno diffondono e diventano continue. Il trattamento con clobazam determina la rapida riduzione delle anomalie epilettiche in sonno, fino alla loro scomparsa e un concomitante significativo miglioramento delle prestazioni linguistiche. L'analisi del cariotipo evidenzia la presenza di eterosoma soprannumerario: 47, XXY. Poiché il quadro clinico non corrisponde alle caratteristiche fenotipiche della S.di Klinefelter viene effettuato lo studio dei riarrangiamenti subtelomerici che dimostra la presenza di delezione 9q34. La stessa delezione è stata poi identificata nella madre, asintomatica, e nella sorella di 6 mesi. Verrà avviata analisi mediante CGHarray.

La sindrome epilettica è inquadrabile nell'ambito delle encefalopatie epilettiche idiopatiche età dipendenti, in accordo con i dati di letteratura che spesso riportano epilessie a evoluzione favorevole in pazienti con sindromi genetico-costituzionali. Un secondo punto di interesse è l'associazione di eterosomia XXY e delezione 9q34. Come già sporadicamente riportato, in presenza di un fenotipo non compatibile con Klinefelter, deve essere considerata la possibilità di un'altra condizione sindromica associata. Infine segnaliamo che il quadro clinico del paziente è meno grave di quanto abitualmente riportato in letteratura, e che la madre, portatrice della stessa alterazione cromosomica, è asintomatica: questa osservazione amplia lo spettro di presentazione fenotipica della delezione 9q34 e suggerisce di effettuare studi genetici mirati in pazienti con fenotipo non completamente espresso.

Oloprosencefalia semilobare: aspetti elettroencefalografici

¹M. Saladino, ¹C. Spitaleri, ¹G. Giordano, ¹S. Mangano, ²E. Piro, ³A. Barbagallo

¹U.O. NPI Dipartimento universitario Materno Infantile Palermo

²U.O. e UTIN Dipartimento universitario Materno Infantile Palermo

³U.O. ASL6 Palermo

L'oloprosencefalia (HPE) è un quadro neuropatologico complesso, dovuto alla separazione incompleta del prosencefalo durante lo sviluppo (18°-28°gg di gestazione). Ha una prevalenza di 1/16.000 nati vivi. Sono state descritte tre forme (lobare, semi-lobare, alobare) ed un sottotipo meno grave, variante interemisferica mediana (MIHF).

I pazienti mostrano anomalie cranio-facciali mediane, microcefalia, idrocefalo, ritardo di sviluppo, spasticità, distonia e anomalie di vari organi ed apparati. Il coinvolgimento cerebrale comporta, in oltre la metà dei casi riportati in letteratura, la presenza di crisi epilettiche probabilmente correlate alla gravità del quadro neuropatologico

Dai pochi lavori presenti in letteratura su pazienti con HPE in assenza di epilessia emerge, invece, che l'EEG presenta differenti patterns in modo quasi costante. Nel presente studio abbiamo valutato le caratteristiche EEGrafiche di una paziente con HPE semilobare senza epilessia al fine di apportare un contributo alla identificazione di patterns EEG specifici per la HPE.

La nostra paziente è una bambina di 10 mesi nata alla 35--WG da TC per alterazioni del BCF. La piccola presenta microcefalia, dimorfismi cranio-facciali, labiopalatoschisi, ipotelorismo, camptodattilia, cariotipo 46 XX. La RMN encefalo ha evidenziato mancata disgiunzione della sostanza grigia e bianca dei lobi frontali, della parte anteriore dei nuclei lenticolari e dei talami, ipoplasia dei nervi ottici e del chiasma, ed infine abbozzo di ventricolo unico mediano compatibile con una HPE semilobare.

L'EEG in veglia ha mostrato un'attività di base irregolare di 3-4 Hz, di media ampiezza. Durante le prime fasi del sonno NREM sono state evidenziate brevi sequenze a 3-3,5Hz di aspetto sinusoidale in sede posteriore a cui si associano spesso sequenze generalizzate di theta monomorfa a 3,5-4 Hz. Inoltre non sono riconoscibili spindles e onde al vertice.

La HPE, nonostante la complessità del quadro neuropatologico, è accompagnata solo nella metà circa dei casi da manifestazioni epilettiche che raramente sviluppano farmaco resistenza. Dai pochi dati disponibili sta emergendo che il quadro malformativo possa anche esprimersi in assenza di epilessia con patterns EEG specifici spesso correlati con l'entità della lesione. Il quadro EEGrafico della nostra paziente è in accordo con quanto descritto recentemente in soggetti con HPE di tipo semilobare in particolare con la presenza del cosiddetto "Ritmo Dominante Posteriore" Delta, con l'attività Theta ipersincrona e l'assenza delle onde al vertice e degli spindles. Sebbene il follow-up della nostra paziente non sia sufficientemente lungo concordiamo con quanto riportato da alcuni ricercatori che tali attività sopradescritte non siano né precursori di patterns epilettici né indicatori di una futura epilessia. È probabile, invece, che siano espressione di una anomala strutturazione dei pacemaker centrali coinvolti dalla malformazione. Inoltre, l'acquisizione di un maggior numero di dati EEG in aggiunta alle immagini neuroradiologiche potrebbero portare ad una migliore identificazione dei vari quadri clinici anche sul piano funzionale.

Epilessia familiare del lobo temporale con prevalenti déjà-vu e sintomi psichici: nuova mutazione in LGI1

L. Santulli¹, M. Pezzella¹, P. Striano², R. Michelucci³, G. Busolin⁴, C. Nobile⁴, S. Striano¹

¹Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

²Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova

³ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Bellaria, Bologna, Italia

⁴ CNR-Istituto di Neuroscienze, Padova, Italia

L'epilessia del lobo temporale autosomica dominante (ADTLE) è caratterizzata da crisi focali con prevalenti sintomi uditivi, ad andamento benigno e buona risposta alla terapia. Mutazioni del gene LGI1 (epitempina) sono descritte in oltre il 50% delle famiglie. Mutazioni de novo sono inoltre descritte in una minoranza (circa 2%) dei casi sporadici (IPEAF). Riportiamo una famiglia nucleare con epilessia del lobo temporale e crisi a semeiologia psichica con una nuova mutazione in LGI1.

Probando di 24 anni riferito per rare crisi tonico-cloniche in sonno. Dai 12 anni, episodi pluriquotidiani di déjà-vu, déjà-vecu, sensazione di paura, confusione o senso di estraneità. EEG intercritici e MRI sono normali. La madre ha presentato episodi di déjà-vu in età adulta. In entrambi è stata identificata una nuova mutazione nell'esone 8 (c.1219C>T) di LGI1, non rilevata in 150 controlli sani.

L'aura uditiva è considerata l'elemento fondamentale dell'ADTLE, ma altre manifestazioni focali, in particolare di tipo visivo o afasico, possono coesistere o rappresentare il tipo dominante di crisi. Sintomi psichici sono descritti in circa l'8% dei pazienti con ADTLE. La presente descrizione amplia ulteriormente lo spettro clinico delle ADTLE e pone l'attenzione sull'importanza di un'accurata ricerca della familiarità anche per manifestazioni critiche che possono passare facilmente inosservate.

Polimorfismi dell'enzima MTHFR in un gruppo di bambini affetti da epilessia ed emicrania

P. Aloisi, R. Mandarano, A. Di Fonzo, M.I. Florio R. De Colli, E. Tozzi

UO di Neurofisiopatologia ASL L'Aquila – UO di Neuropsichiatria infantile e di Clinica Pediatrica
Università degli studi L'Aquila

La valutazione dell'incidenza della mutazione MTHFR in un gruppo di pazienti in età evolutiva affetti da due patologie neurologiche di frequente riscontro, quali la cefalea e l'epilessia.

32 pazienti affetti da cefalea, osservati nel corso di tre mesi selezionati in modo random nell'anno 2008, e 34 pazienti affetti da epilessia, con le medesime caratteristiche di osservazione, costituiscono il campione dello studio. In questi pazienti, nel corso delle prime valutazioni effettuate in day-hospital, è stato eseguito un prelievo ematico per la determinazione del livello ematico dell'omocisteina e per la ricerca della mutazione C677T dell'MTHFR. Negli stessi soggetti è stato considerato il quadro radiologico di RM-encefalo e l'elettroencefalogramma. In ognuno, accanto ai dati inerenti l'anamnesi per le due patologie in questione, sono state considerate in maniera dettagliata le familiarità sia per cefalea e/o epilessia che per altre patologie neurologiche e non, quali i disturbi cardiovascolari.

Metodica di dosaggio plasmatico dell'omocisteina :tecnica immunologica di polarizzazione in fluorescenza (FPIA). Metodica di identificazione della mutazione C677T della MTHFR : Real-Time PCR Qualitativa.

Dei 34 pazienti epilettici, 7 presentano forme parziali e 27 forme generalizzate: in totale 6 (17.6%) risultano positivi all'allele C677T, a prescindere dalla condizione di omo o eterozigosi; sono riscontrabili valori di positività del 14% tra le forme parziali e del 18% tra quelle generalizzate. Prendendo in considerazione il numero complessivo di casi giunti alla nostra osservazione nei 3 mesi random scelti, la percentuale di frequenza dell'omozigosi in tutti gli epilettici con forme generalizzate (27) corrisponde al 7.4%, mentre l'eterozigosi prevale con valori dell'11.1%. Dei 32 pazienti affetti da cefalea, 17 presentano cefalea di tipo tensivo, 9 presentano emicrania senza aura e 6 emicrania con aura: 16 di essi (50%) sono portatori in omo o in eterozigosi della mutazione dell'enzima; in particolare, per quanto concerne il tipo di cefalea, il polimorfismo è rilevabile nell'86.6% degli emicranici e nel 17% dei pazienti con cefalea tensiva. L'allele risulta rilevabile nell'83% degli emicranici con aura e nell'87% di quelli senza aura; in realtà, sebbene la variante genica colpisca con frequenza lievemente superiore i pazienti affetti dalla forma emicranica priva della tipica manifestazione prodromica, l'assetto omozigote costituisce una proporzione più consistente negli individui in cui la cefalalgia è abitualmente preceduta da aura.

L'età media della casistica con mutazione dell'MTHFR risulta essere di circa 12 anni; il sesso femminile è prevalente con un rapporto M: F pari a 1: 4-5. Tra i pazienti epilettici, 4 sono affetti da epilessia generalizzata idiopatica, 1 da epilessia generalizzata sintomatica e 1 da epilessia focale. Tra i pazienti con cefalea, 8 risultano affetti da emicrania senza aura, 5 da emicrania con aura e 3 da cefalea cronica quotidiana. I livelli plasmatici di omocisteinemia tendono a mostrarsi lievemente più accentuati negli individui omozigoti (9,8 vs 8,3 uM/ml); la differenza è statisticamente significativa negli epilettici. In 3 (50% dei portatori di mutazione) pazienti con epilessia sono evidenziabili, alla RM-encefalo, anomalie riferibili a patologia cerebrovascolare. In uno di essi è stato osservato l'esito di uno stroke avvenuto in utero. Negli altri due soggetti è presente un quadro di leucoencefalopatia. In 2 (13.3% dei portatori di mutazione) pazienti con cefalea è stata riscontrata una leucoencefalopatia interessante il territorio dell'arteria cerebrale media. Rilevante è la familiarità della mutazione in omozigosi in 2 soggetti epilettici: una paziente la cui madre è portatrice della stessa mutazione e lo stesso quadro di leucoencefalopatia.

“Eating epilepsy”: una rara forma di epilessia riflessa in età evolutiva. Descrizione di una forma familiare.

C. Garone, G.G. Salerno, V. Valenti, I. Leo, V. Mascolo, E. Franzoni*

U.O. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna

*Divisione di Pediatria, Ospedale Civile di Imola (Bo)

Le epilessie riflesse sono caratterizzate da crisi generalizzate o focali evocate da uno specifico stimolo afferente o attività del soggetto. Nella “Eating epilepsy” lo stimolo è rappresentato dalla masticazione o deglutizione con un meccanismo patogenetico tutt’ora non ben definito che prevede il coinvolgimento di un’ampia area epilettogena frequentemente anomala. Più comunemente si riconosce un’origine temporo- limbica dell’attività epilettogena sebbene sia stata ipotizzata anche un’origine extratemporale.

Descriviamo una forma familiare di Eating Epilepsy in cui i soggetti affetti sono una ragazza di anni 13, ed il padre di anni 45 anni. Nella storia antecedente della bambina segnaliamo uno sviluppo motorio regolare ma con l’acquisizione di un linguaggio disartrico. Un primo episodio convulsivo generalizzato febbrile in corso di gastroenterite virale si è verificato all’età di 1 anno e 6 mesi; un trauma cranico complicato parietale destro è datato all’età di 10 anni. L’epilessia è esordita all’età di 12 anni con crisi caratterizzate da perdita di contatto, mioclonie palpebrali, cedimento del capo. Si osserva un’accentuazione dell’incoordinazione agli AASS durante il pasto. La ragazza riferisce sensazione di capogiro durante l’evento critico. Gli episodi critici sono stati registrati mediante video-EEG sotto stimolazione ed hanno evidenziato la presenza di onde lente diffuse che scompaiono in fase intercritica. Alcune situazioni ambientali di tipo psico-emotivo possono prevenire (situazioni familiari piacevoli, attenzione rivolta verso elementi diversi dal pasto) o favorire gli eventi critici (situazione di disagio, concentrazione verso il pasto). Le indagini di neuroimaging hanno documentato la presenza di un’anomalia del solco collaterale di destra, più profondo e diversamente orientato, dell’ippocampo ipsilaterale piccolo e lievemente deformato e del corno temporale destro in assenza di alterazione di segnale. Dal punto di vista neuropsicologico segnaliamo la presenza di un disturbo dell’apprendimento, difficoltà di concentrazione ed attenzione ed un comportamento talvolta ipercinetico. Una forma analoga di epilessia viene descritta nel padre ad esordio all’età di 19 anni che riconosce la stessa semeiologia e gli stessi fattori scatenanti ma con anomalie EEG rare, focali nelle regioni temporali sinistre ed assenza di anomalie strutturali encefaliche. Il quadro clinico del padre appare tuttavia più sfumato dal punto di vista neurologico. In entrambi i soggetti le crisi si manifestano solo in presenza del fattore precipitante delineando pertanto una forma pura, ovvero che non ricorre nell’ambito di una sindrome epilettica focale o generalizzata. Il ruolo della predisposizione genetica nelle epilessie riflesse è riconosciuto in letteratura per l’alta percentuale di familiarità nelle forme descritte. La famiglia analizzata inoltre supporta la presenza di una variabilità intra-familiare. La peculiarità dei casi descritti risiede soprattutto nelle manifestazioni cliniche che non risultano specifiche per una forma pura di “Eating epilepsy”.

Verrà presentata documentazione video-EEG sotto stimolazione, di neuroimaging completa di indagini funzionali (PET), genetica e neuropsicologica della bambina a confronto con il padre, oltre che una breve revisione della letteratura in merito.

Epilessia Frontale Notturna (NFLE) e crisi parziali a semeiologia RLS-like

**I. Aricò, *R. Condurs, §F. Granata, *R. Silvestri*

*Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Messina

§Dipartimento di Scienze Radiologiche, AOU Messina

L'epilessia Frontale Notturna (NFLE) si caratterizza per la presenza di crisi in sonno a semeiologia motoria. Le anomalie critiche e intercritiche all'EEG di scalpo non sempre sono visualizzabili e se presenti si localizzano a livello frontale, fronto-temporale o temporale. Il sonno nella NFLE è spesso disturbato da ripetuti risvegli da eventi motori minori o crisi maggiori. I pazienti riferiscono eccessiva sonnolenza diurna, probabilmente legata all'instabilità del sonno con elevato CAP rate. I disturbi motori sonno relati, quali il bruxismo o i movimenti periodici degli arti in sonno (PLMS) possono essere presenti negli epilettici e contribuiscono ad aumentare il CAP rate. L'80-90% dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo (RLS), disturbo sensori-motorio caratterizzato da sensazioni sgradevoli agli arti inferiori associate a necessità di muoverle, che si presentano la sera a riposo e si alleviano con il movimento, presentano PLMS. Descriviamo il caso di un giovane paziente affetto da NFLE che riportava episodi parossistici a semeiologia RLS-like.

Un ragazzo di 22 anni giunge al nostro Centro di Medicina del Sonno per il riferito di crampi e sensazione di pesantezza e di trazione a carico dell'arto inferiore sx, che compaiono soprattutto la sera dopo prolungato riposo, della durata di pochi minuti e a frequenza variabile. Tale sintomatologia può presentarsi sia all'inizio del sonno che durante la notte frammentando il sonno. Sin dai 4 anni, il paziente ha presentato crisi parziali con secondaria generalizzazione precedute da dolore, crampi e astenia all'arto inferiore sx, motivo ed ha iniziato terapia con CBZ 400mg/die con scomparsa delle crisi. La sospensione arbitraria da parte dei genitori della terapia dagli 11 ai 13 anni ha determinato il ripresentarsi delle crisi secondariamente generalizzate con ripresa successiva della terapia fino ai 18 anni epoca in cui fu sospesa nuovamente su consiglio medico. Da allora le sensazioni dolorose all'arto inferiore sx sono aumentate di frequenza e durata e a 22 anni il paziente ha presentato in sonno una crisi generalizzata preceduta da tale sintomatologia. E' stato reintrodotta CBZ 400mg/die. Un EEG dopo deprivazione di sonno ha mostrato theta angolare asimmetrico all'addormentamento in fronto-centro-temporale dx. L'RM encefalo che, nelle sequenze FLAIR con tecnica di soppressione della mielina in sezione coronale in sede frontale dx, ha evidenziato area iperintensa della sostanza bianca sottocorticale con diffusione radiale fino all'ependima ventricolare compatibile con displasia corticale di Taylor. La video-PSG in assenza di eventi critici ha confermato le anomalie EEG intercritiche; con un tempo totale di sonno ridotto (262'), l'indice di PLMS pari a 7 e indice di arousal pari a 8.3.

Il dosaggio della CBZ è stato quindi aumentato a 800mg/die in associazione a LEV 1000mg/die con ulteriore e progressiva riduzione dei sintomi sensitivi.

Vari disturbi del sonno sono stati riportati nella NFLE: disturbi motori sonno-relati quali il bruxismo e i PLMS o parasonnie quali incubi e DOA, descritti anche nei fratelli e nei parenti di primo grado dei pazienti affetti da NFLE. Recentemente Nobili et al ha descritto la relazione tra scariche epilettiche e PLMS in un caso di NFLE studiato tramite stereo-EEG. In letteratura non sono stati riportati sintomi sensitivi riconducibili all'RLS come eventi minori o arousal parossistici nell'ambito della NFLE. Questo caso potrebbe suggerire che una FCDT in un'area motoria eloquente potrebbe slatentizzare un fenomeno sensitivo all'interno dello spettro RLS, come sintomo residuo di una epilessia più complessa.

Epilessia frontale notturna: perche' sbagliamo ancora

G. Ambrosetto

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Bologna

Alla fine del secolo scorso l'errore diagnostico di interpretare come parassonie le crisi ipermotorie sono correlate, caratteristiche dell'epilessia frontale notturna, è stato riconosciuto e il termine "distonia parossistica notturna" è stata abolita dalla letteratura medica. Ciononostante, tra gli Autori che si occupano dell'argomento continuano ad esistere notevoli divergenze, a livello della semeiologia degli attacchi, della loro familiarità, della percentuale delle alterazioni EEG grafiche, della natura critica dei così detti eventi motori minori, divergenze tali da far sorgere il dubbio che le popolazioni descritte in letteratura non siano omogenee. Sulla base della unicità dei comportamenti innati che si manifestano sia nei disturbi del sonno che nelle crisi epilettiche, l'Autore solleva il dubbio che, nel passato, con la definizione di distonia parossistica notturna, fossero etichettate non soltanto crisi epilettiche ipermotorie, ma anche genuine parassonie ad espressione motoria ipercinetica e che questi casi, traghettati attualmente nell'epilessia frontale notturna, ne inquinino le caratteristiche sia ereditarie che elettrocliniche. Tale commistione diagnostica potrebbe essere particolarmente numerosa tra i bambini che da un minor lasso di tempo hanno fisiologicamente inibiti patterns motori tipici di età precedenti, quali lo stepping, il grasping ripetitivo, la suzione e la masticazione spontanee ed hanno quindi maggiori possibilità di attuarli in corso di arousal, che attiva e/o rilascia networks facilitati dall'uso

Comorbilità tra paralisi del sonno ed epilessia

C.A. Galimberti¹, S. Colnaghi^{1,2}, F. Casoni^{1,2}, M. Bolla^{1,2}

¹Centro Regionale per l'Epilessia, Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Pavia

²Dipartimento di Neurologia, Università di Pavia

La paralisi del sonno (Sleep Paralysis, SP) è una parasonnia piuttosto comune, caratterizzata da brevi episodi (da secondi a pochi minuti) di paralisi parziale o completa della muscolatura scheletrica che si verificano all'addormentamento o al risveglio, durante i quali il soggetto lamenta incapacità di muovere il tronco o gli arti. Tali episodi possono essere associati ad allucinazioni ipnagogiche o a pensiero onirico, che non sono però essenziali per la diagnosi. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo del sonno (in particolare da narcolessia), da un disturbo medico o neurologico, da un disturbo psichiatrico, dall'uso di farmaci o da abuso di sostanze. Esso può occorrere isolatamente (esistono anche casi famigliari) o nell'ambito della "tetradè narcolettica". La prevalenza di SP (almeno un episodio) nella popolazione generale varia da 3-6 al 50% in differenti studi. La prevalenza di SP in soggetti affetti da epilessia non è nota, ed alcuni tipi di crisi epilettiche possono manifestarsi con caratteristiche simili a episodi di SP. Questo studio è stato condotto per valutare la prevalenza di SP in una serie di soggetti affetti da epilessia.

Abbiamo intervistato 179 pazienti ambulatoriali affetti da epilessia (106 femmine; età media 43.18 anni, min-max 15-85; Epilessia Idiopatica Genrealizzata IGE in 51, Epilessia Parziale Sintomatica remota SPE o Criptogenica CPE in 108, Epilessia Indeterminata se Focale o Generalizzata UND in 20 soggetti) per identificare l'occorrenza di SP. Ai pazienti che hanno riferito l'occorrenza di uno o più episodi di SP nel corso della vita, è stato sottoposto un questionario per identificare età d'esordio di SP, relazione temporale tra esordio di SP ed esordio di epilessia, frequenza degli episodi, occorrenza di crisi epilettiche in sonno, orario di insorgenza di SP, fattori precipitanti per SP, esperienze soggettive e "paroxysmal hallucinations" associate ad SP.

Considerando tutti i soggetti intervistati, 10 di 179 pazienti (5.6 %) hanno riportato l'occorrenza di episodi sporadici (1-5 episodi di SP nel corso della vita: 5 pazienti) o ricorrenti di SP, con la prevalenza più alta nei gruppi rispettivamente con SPE (4/32 pazienti, 12.5%) e con CPE (5/76 pazienti, 6.5%), mentre nessuno dei pazienti con IGE ha riportato l'occorrenza di episodi di SP. I gruppi di pazienti con e senza SP non differivano in maniera statisticamente significativa quando confrontati in base all'età ($P=0.969$), né in base al tipo di sindrome epilettica ($P=0.108$). Gli episodi di SP si sono presentati dopo l'esordio dell'epilessia in 7/10 pazienti, ma la loro occorrenza non sembrava essere in relazione temporale con l'andamento dell'epilessia nella maggior parte dei casi (8/10 pazienti). Tra le manifestazioni associate agli episodi di SP, una sensazione di paura è stata quella più frequentemente riportata (9/10 pazienti), seguita da dispnea (5/10 pazienti).

Nella nostra serie di pazienti la SP mostra una prevalenza simile a quella riportata per la popolazione generale, e sembra verificarsi maggiormente in soggetti con epilessia parziale.

Caratteristiche elettrocliniche della Sindrome di Lennox-Gastaut in età adulta

D. Italiano,1 P. Genton,2 M. Nikaronova,3 M. Bureau,2 T. Calarese, 4 D. Viallat,2 C. Dravet,2,5 P. Bramanti,1 E. Sessa,1 E. Ferlazzo1,2

- 1 IRCCS Centro Neurolesi “Bonino-Pulejo”, Messina
- 2 Centre Saint-Paul, Hôpital Henri Gastaut, Marseille, France
- 3 Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark
- 4 Dipartimento di Scienze Pediatriche, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario di Messina
- 5 Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

La sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) è una grave encefalopatia epilettogena che rappresenta tra il 3 ed il 10% di tutte le epilessie dell'infanzia. Nonostante le caratteristiche elettrocliniche della sindrome in età infantile siano ormai ampiamente definite, solo pochi studi ne hanno valutato sistematicamente l'evoluzione a lungo termine. Scopo del nostro studio è perciò valutare le caratteristiche cliniche ed EEG di pazienti affetti da SLG in età adulta.

Sono stati valutati retrospettivamente 27 pazienti affetti da SLG (12 M, 15 F; età media d'esordio 3,6 anni; range 1,5-8) seguiti regolarmente presso il Centro Saint-Paul di Marsiglia Francia) e il Centro Epilessia di Dianalund (Danimarca) sin dai primi anni di malattia (età media prima osservazione 9,5 anni; range 2-18), per una media di 35,7 anni (range 22 – 47). La diagnosi di SLG è stata posta sulla base della presenza di: 1) differenti tipi di crisi generalizzate incluse crisi toniche (CT); 2) scariche di punta- e polipunta-onda lente diffuse (POL) all'EEG; 3) deterioramento cognitivo. 12 pazienti presentavano una forma sintomatica, 15 criptogenetica; cinque pazienti con SLG criptogenetica, avevano presentato precedentemente una Sindrome di West.

Durante i primi anni di malattia, tutti i pazienti presentavano CT in veglia e sonno, 20/27 assenze atipiche (AA), 12/27 crisi atoniche (CA), più raramente crisi ad altra semiologia quali crisi tonico-cloniche generalizzate (CTCG) (9 pazienti), crisi miocloniche (7 pazienti), crisi focali (2 pazienti); 15 pazienti presentavano inoltre stati di male tonici o di assenza.

All'ultima osservazione, solo 11/27 pazienti presentavano CT in veglia, ma in tutti persistevano CT in sonno spesso di durata più breve rispetto all'esordio; le AA persistevano solo in 6 pazienti, le CA in 4 pazienti, le crisi miocloniche in 7 e le parziali in 3, mentre le CTCG restavano invariate nel tempo. In nessuno si osservava la persistenza di stati di male. Una paziente presentava anche crisi psicogene.

L'EEG era caratterizzato, all'esordio della malattia, da un'attività di fondo lenta in 21/27 pazienti, con POL e scariche di ritmi rapidi diffusi (RRD) in sonno in tutti i pazienti (24/27) in cui l'EEG di siesta era stato praticato; chiare anomalie parossistiche focali erano presenti in 8 pazienti, soprattutto quelli con SLG sintomatica. All'ultima osservazione 12 pazienti presentavano un'attività di fondo normale e solo 7 presentavano POL in veglia; l'EEG di siesta (eseguito in 21/24 pazienti) mostrava invece costantemente la persistenza di RRD in sonno. La valutazione neuropsicologica evidenziava un ritardo mentale moderato/severo in 26/27 pazienti; 14 pazienti presentavano inoltre disturbi comportamentali (in particolare aggressività). All'ultimo controllo 5 pazienti erano istituzionalizzati mentre 12 vivevano in famiglia; solo una paziente, con ritardo mentale lieve e rare CT in sonno, era coniugata con un figlio.

In pazienti adulti con SLG le CT, soprattutto in sonno, restano il tipo di crisi più frequente, mentre solo raramente si osserva la persistenza di AA e CA; l'EEG di veglia può essere normale, mentre in sonno tutti i pazienti presentano RRD. La polisonnografia resta quindi l'indagine principale per un corretta gestione di questi pazienti. Al miglioramento dell'EEG in veglia non corrisponde un miglioramento sul piano cognitivo/comportamentale presentando, il 96 % dei pazienti, un ritardo mentale moderato/ severo e il 52%, disturbi comportamentali.

Stato epilettico non convulsivo nel paziente adulto

G. De Maria, G. Perone, B. Guarneri, L. Antonini*

Servizio di Neurofisiopatologia - A.O. Spedali Civili di Brescia

* Il Servizio di Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi di Brescia

Lo stato epilettico non convulsivo è una condizione caratterizzata da un'attività critica continua all'EEG correlata a un'alterazione prolungata dello stato di coscienza, del comportamento o della percezione. La variabilità dell'espressione clinica di tale condizione ne rende talora difficile il riconoscimento. Obiettivo del presente studio è la valutazione delle caratteristiche cliniche ed EEG di pazienti adulti con stato epilettico non convulsivo.

Abbiamo valutato retrospettivamente i casi di stato epilettico non convulsivo identificati attraverso l'analisi dei tracciati EEG effettuati per i pazienti ricoverati presso il nostro Ospedale nel periodo gennaio 2007 – dicembre 2008 (24 mesi).

Si tratta di 52 pazienti su un totale di 5589 pazienti registrati (0.93%), provenienti da reparti di degenza, pronto soccorso e terapia intensiva.

I 52 pazienti, 27 maschi e 25 femmine, età media 58.4 anni, limiti 22-86 anni, nel 53.8% dei casi di età uguale o superiore a 60 anni, presentavano un quadro EEG caratterizzato da anomalie epilettiformi continue focali o lateralizzate nel 69.2% dei casi e un quadro di anomalie epilettiformi continue generalizzate o bilaterali nel 30.8% dei casi.

Nel 32.7% dei pazienti era presente un'epilessia pregressa, mentre nei restanti casi lo stato epilettico de novo aveva come eziologia una causa metabolica nel 23.1% dei casi, una malattia cerebrovascolare nel 17.3% dei casi, una malattia infettiva nel 17.3% dei casi, altro nel 9.6% dei casi.

Lo stato epilettico non convulsivo è stato interrotto utilizzando benzodiazepine nel 34.6% dei casi, fenitoina nel 19.2% dei casi, midazolam nel 19.2% dei casi, valproato nel 15.4% dei casi, midazolam e fenitoina nel 11.6% dei casi.

Lo stato epilettico non convulsivo nella popolazione studiata è risultata una condizione riguardante pazienti anziani in poco più della metà dei casi; si è presentata prevalentemente de novo ed è risultata maggiormente correlata a quadri EEG di anomalie continue focali o lateralizzate.

Un caso di epilessia focale criptogenica e atrofia ottica ereditaria di Leber

*C. Serpino, G. Boero^o, M. Bitetto, P. Mogavero, M. Ladogana, P. Lamberti, L. M. Specchio^{oo},
A. La Neve*

Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari

^oDivisione di Neurologia, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

^{oo} Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia

L'atrofia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una malattia ereditaria mitocondriale caratterizzata da riduzione dell'acuità visiva bilaterale, subacuta e priva di dolore. Nella maggior parte dei pazienti affetti da LHON la disfunzione visiva è l'unica manifestazione della malattia; alcuni pedigree mostrano membri con associazione di anomalie della conduzione cardiaca, neuropatia periferica, tremore e disfunzioni varie del sistema nervoso centrale.

Riportiamo il caso di un paziente afferente al nostro Centro per l'Epilessia, affetto da Epilessia Focale Criptogenica, che ha sviluppato all'età di 16 anni una LHON.

F.A., maschio, 17 anni, familiarità da parte materna per epilessia ed emicrania. Nato da parto eutocico, ha sviluppato un ritardo mentale di grado lieve. L'Epilessia è insorta all'età di 7 anni con una crisi, al risveglio, apparentemente t-c-g. Successivamente non ha più presentato crisi fino all'età di 14 anni, quando sono comparsi brevi (da pochi secondi a circa 1 minuto) episodi tutti caratterizzati da sensazione epigastrica di peso o dolore, palpitazioni, paura ed, incostantemente, perdita di contatto. Gli EEG e la RMN encefalo risultarono nella norma. Fu, quindi, posta diagnosi di Epilessia Focale Criptogenica e consigliato trattamento con oxcarbazepina che ha determinato un buon controllo delle crisi, che continuano rare, ad una frequenza di circa 5-6/anno.

Da settembre 2007 cominciò a presentare un progressivo deficit bilaterale dell'acuità visiva, senza dolore; accusava inoltre dolori muscolari ed astenia generalizzata di lieve intensità. Fu valutato da un oculista il quale evidenziò una atrofia bitemporale della papilla ottica; i PEV mostravano una latenza normale ed una ridotta ampiezza del pattern corticale P70/N90. La spettroscopia muscolare rilevò un deficit lieve del metabolismo ossidativo. Nel sospetto di una patologia mitocondriale il paziente fu, quindi, sottoposto, ad analisi genetica che mostrò una mutazione puntiforme G3460A nel DNA mitocondriale, confermando la diagnosi di LHON.

A nostra conoscenza, non è mai stata descritta una associazione tra epilessia e LHON. I meccanismi patogenetici delle mutazioni del DNA mitocondriale della LHON sono ancora poco chiari; le mutazioni potrebbero indurre un deficit del metabolismo ossidativo, che può coinvolgere diversi sistemi.

Il nostro paziente è affetto da ritardo mentale, LHON e Epilessia Focale; non sono state rilevate lesioni encefaliche. Non riteniamo che si possa trattare di una condizione di comorbilità ma ipotizziamo che, così come le anomalie della conduzione cardiaca, anche le crisi epilettiche possano essere causate da un disturbo elettrico cerebrale dovuto alla patologia mitocondriale.

Crisi epilettiche in pazienti affetti da Sclerosi Multipla: aspetti clinici e gestionali

G. Pauletto[§], L. Fratticci[§], M. Brunelli[§], S. Vergine, D. Cargnelutti[§], G.L. Gigli[§], P. Bergonzi[§]*

[§]Dipartimento di Neurologia e DPMSC, Az. Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

*UO di Neurologia, Ospedale San Giacomo Apostolo, Castelfranco Veneto

Diversi studi hanno riscontrato una maggior frequenza di crisi epilettiche nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM), rispetto alla popolazione generale. Le crisi fanno parte dello spettro sintomatologico della SM e possono ricorrere sia in occasione delle recidive, sia nei periodi di stato della malattia.

Lo scopo del presente lavoro è analizzare il quadro clinico, le caratteristiche elettroencefalografiche, l'aspetto neuroradiologico e la risposta alla terapia anti-epilettica, nei pazienti affetti da SM e crisi epilettiche, che afferiscono al nostro centro per le Malattie demielinizzanti.

Sono stati esaminati i dati clinici, radiologici ed elettroencefalografici dei pazienti con diagnosi definitiva di SM e storia di crisi epilettiche, giunti a visita di controllo, nel periodo compreso fra il primo gennaio 2003 e il 31 dicembre 2008. Sono stati esclusi dalla valutazione tutti i pazienti con fenomeni parossistici di non univoca interpretazione e quelli nei quali non era possibile ricondurre l'etiologia delle crisi unicamente alla patologia demielinizzante.

Tra 600 pazienti affetti da SM, 10 soggetti (1,6%) hanno presentato crisi.

Si tratta prevalentemente di donne (9 femmine vs 1 maschio), con età media di 38 anni.

La malattia demielinizzante si presenta in netta prevalenza con andamento relapsing-remitting (80%) contro un 20% di forme progressive.

Il valore medio di EDSS è di 3.25.

Tutti i pazienti, tranne uno, assumono terapia specifica per la SM, in particolare 7 dei soggetti considerati sono trattati con immunomodulatori.

Le crisi sono principalmente focali semplici con semeiologia motoria (80%); la secondaria generalizzazione si osserva nel 40% dei soggetti esaminati.

Episodi di stato di male e crisi subentranti sono comparsi in un'unica paziente, affetta da una forma di SM primariamente progressiva.

Nella nostra casistica, le crisi hanno costituito il sintomo d'esordio della malattia demielinizzante nel 20% dei casi. Il 30% dei pazienti ha presentato manifestazioni critiche unicamente in corso di poussées : in questi casi, si è deciso di non consigliare una terapia anti-epilettica a lungo termine.

La risposta alla terapia, nei restanti soggetti, è buona: il 71% dei pazienti è libero da crisi. I casi che presentano scarso controllo sono quelli con maggiore disabilità secondaria alla malattia demielinizzante.

La RMN-e evidenzia in tutti i pazienti lesioni diffuse, prevalentemente in sede cortico-sottocorticale, ma una correlazione tra la semeiologia delle crisi, l'attività EEG e la localizzazione delle lesioni è possibile solo in una minoranza dei casi (3 soggetti).

Alterazioni all'EEG sono state riscontrate nel 70% dei pazienti, ma sono prevalentemente costituite da attività lenta.

La gestione delle crisi epilettiche nei pazienti con SM pone ancora alcuni dubbi, soprattutto in relazione alla necessità di un trattamento farmacologico a lungo termine ed alla gestione dello stesso.

Quando viene instaurata una terapia anti-epilettica la risposta è, in genere, buona e tende a correlare con la gravità della patologia di base, in particolare, il controllo è migliore nei pazienti con SM a tipo relapsing-remitting e con grado di disabilità ridotto.

Gestione clinico-terapeutica dell'epilessia nella persona anziana

V. Pelliccia¹, M. Baldini¹, E. Forfori¹, D. Damiano¹, M.E. Girò¹, S. Jensen¹, R. Galli², C. Pizzanelli¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

²U.O.Neurofisiopatologia–USL5, Presidio Ospedaliero F.Lotti-Pontedera

Quando insorta in età avanzata, l'epilessia presenta in genere una buona risposta ai farmaci antiepilettici (AEDs) con elevate percentuali di pazienti liberi da crisi. Essa pone invece problematiche di gestione clinico-terapeutica principalmente a causa delle concomitanti patologie dell'anziano e delle interazioni farmacologiche tra farmaci antiepilettici ed altri farmaci.

Obiettivo principale di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antiepilettici nei pazienti anziani con epilessia di recente diagnosi o divenuti anziani ma affetti da epilessia fin dall'età giovanile-adulta.

Abbiamo raccolto i dati clinico-anamnestici, neurofisiologici e di neuroimmagine relativi a 63 pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni afferenti al Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia dell'Università di Pisa, presentatisi consecutivamente in ambulatorio nel periodo novembre 2008-gennaio 2009.

I 63 pazienti (33 F e 30 M) avevano un'età compresa tra 65 e 88 anni (media + DS: 73 anni + 6,2). Cinque di essi (8%) avevano presentato crisi sintomatiche acute (2 in corso di ictus in fase acuta, 1 in corso di squilibrio metabolico e 2 in seguito a sospensione brusca di benzodiazepine -BDZ- assunte come ansiolitici/ipnoinducenti) ed erano stati trattati per alcune settimane con BDZ, successivamente gradualmente sospese senza ricomparsa di crisi. Nei restanti 58 pazienti (92%), l'eziologia dell'epilessia era rappresentata dalle seguenti cause: encefalopatia vascolare ischemica cronica (35%), pregresso ictus (7%), neoplasia cerebrale (21%), trauma cranico (7%), aneurismi/MAV (2%), sclerosi temporale (9%), altro (5%); nel 14% dei pazienti l'eziologia rimaneva criptogenica.

I pazienti sono stati distinti in due gruppi sulla base della loro età alla comparsa dell'epilessia, dopo i 65 anni o precedentemente.

Al primo gruppo appartengono 42 pazienti (67%), trattati con 1-3 AEDs (media + DS: 1,14 + 0,6) con buon controllo delle crisi (83% liberi da crisi), in genere con una monoterapia a basse dosi di farmaco. Al secondo gruppo appartengono 21 pazienti (33%), affetti da epilessia insorta in età giovanile-adulta, trattata con 1-4 AEDs ed in un caso anche con VNS (media + DS: 2,4 + 1,06). In tali pazienti la prognosi era peggiore rispetto al primo gruppo, visto che il 57% di essi presentava uno scarso controllo delle crisi, mentre solo il 43% risultava in buon controllo. Per quanto riguarda l'efficacia antiepilettica, questa è risultata sovrapponibile nei pazienti trattati con AEDs vecchi e nuovi, mentre i nuovi farmaci hanno mostrato un miglior profilo di tollerabilità. Si sono registrate infatti 12 sospensioni per effetti collaterali (5 casi in carbamazepina -CBZ- per epigastralgie, miocloni negativi, anemia, rash cutaneo, vertigini; 3 casi in fenobarbital -PB- per eccessiva sedazione, sindrome mielodisplastica, osteoporosi; 2 casi in fenitoina -PHT- entrambi per elevazione degli indici di funzionalità epatica; 1 caso in oxcarbazepina -OXC- per iposodiemia; 1 caso in valproato -VPA- per epatopatia).

Mentre i pazienti anziani con epilessia di recente diagnosi presentano una prognosi favorevole con buona risposta alla terapia antiepilettica a basse dosi di farmaco, i pazienti anziani con epilessia fin dall'età giovanile presentano spesso uno scarso controllo delle crisi. Un aspetto importante da considerare nei pazienti anziani di entrambi i gruppi è l'utilizzo di AEDs con un migliore profilo di tollerabilità; considerando quest'ultimo aspetto i nuovi farmaci sono da preferire ai vecchi.

Sospetta epilessia parziale continua (Sindrome di Rasmussen) in una giovane di 16 anni

*°R. Rizzi, °G. Ferrarini, *A. Fraternali, ^G. Zuccoli, °M. Bondavalli, °N. Marcello*

°S.C. Neurologia - Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia

**S.C. Medicina Nucleare - Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia*

^Dipartimento Diagnostica per Immagini – Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia

Descriviamo il caso di una giovane di 16 anni, ricoverata nel settembre 2008, per la comparsa da circa un mese di mioclonie continue all'emivolto dx associate a cambiamento della voce e difficoltà a deglutire. Durante il ricovero le mioclonie si sono estese alla mano e all'arto superiore dx.

La topografia delle mioclonie (muscoli orbicolare dell'occhio e della bocca dx, della faringe e della laringe, dell'AS dx), la loro persistenza in sonno, l'asimmetria del rdf e le possibili onde lente emisferiche sn all'EEG orientano per un'origine corticale delle manifestazioni.

La RM encefalo ripetuta dopo 2 mesi non evidenzia alterazioni.

Lo studio liquorale comprensivo di esame chimico fisico, IEF, PCR per HV e JCV, ricerca Ab anti GAD e anti neurone non ha mostrato alterazioni.

La SPET cerebrale di flusso con neurolite ha dimostrato la presenza di due aree di iperaccumulo del radiofarmaco a livello emisferico sn (giro temporale superiore in prossimità dell'insula e tra giro precentrale e temporale superiore).

Si segnalano inoltre rialzo di acido lattico di base (37.60 mg/dl) e reattività serica IgG anti NMO compatibile con anticorpi anti acquaporina 4.

La paziente è stata trattata con bolo steroideo ad alte dosi ev (metilprednisolone 1 g per 5 gg) seguito da prednisone per os a scalare (da 75 mg agli attuali 6.25 mg/die) in associazione a levetiracetam 2000 mg/die e diazepam gtt V + V/die con netto miglioramento clinico (scomparsa delle mioclonie all'AS dx, riduzione all'emivolto dx, normalizzazione della voce e della deglutizione).

Proponiamo per tale caso la diagnosi di epilessia parziale continua (sindrome di Rasmussen) ad esordio giovanile.

Cefalea quale sintomo di epilessia in paziente non fotosensibile.

M. Piccioli, E. Di Scipio, L. Conti

UOSD Neurofisiopatologia ACO San Filippo Neri, Roma

Recentemente sono stati descritti casi di cefalea quale unico sintomo di epilessia in pazienti fotosensibili^{1,2}. Obiettivo del nostro lavoro è descrivere il caso di una paziente non fotosensibile venuta alla nostra attenzione per cefalea, in cui sono stati registrati 4 episodi critici in corso di HP.

Una paziente di 12 anni, con episodi di cefalea gravativa, della durata di 24 ore associati a fotofobia, frequenza 3-4 episodi a settimana, è stata sottoposta ad EEG con HP prolungata. Per l'elevato numero di anomalie epilettiformi comparse in corso della prova, le abbiamo chiesto di contare ad alta voce prima di ogni inspirazione.

È stata eseguita la SLI con lampada micromed alla chiusura degli occhi fino a 30 Hz, ripetuta con lampada Grass PS 33 plus, nelle tre modalità oculari, fino a 60 Hz, secondo il protocollo internazionale³.

In corso di HP abbiamo registrato numerose scariche tipo punta-onda lenta, a 3-4 c/s, di elevato voltaggio, in sede fronto-temporale bilaterale, talora prevalenti a destra, con diffusione a tutto l'ambito encefalico.

Durante le scariche epilettiformi in due occasioni la paziente ha sbagliato il numero. In altre due situazioni, con scarica prolungata, ha smesso di contare.

La SLI non ha mostrato risposta fotoparossistica. La paziente, interrogata, non ha riferito discomfort visivo in corso di SLI.

Seppure condizione rara, è opportuno considerare la cefalea possibile sintomo di epilessia. In tali casi occorre utilizzare tutte le prove di attivazione EEG grafiche che possano portare precocemente ad un corretto inquadramento diagnostico.

Bibliografia:

1. Parisi P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Piccioli M, Pelliccia A, Luchetti A, Buttinelli C, Villa MP. A case with atypical childhood occipital epilepsy "Gastaut type": an ictal migraine manifestation with a good response to intravenous diazepam. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2181-6.
2. Piccioli M, Parisi P, Tisei P, Villa MP, Buttinelli C, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Ictal headache and visual sensitivity. *Cephalalgia*. 2009 Feb;29(2):194-203.
3. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Binnie CD, Harding GF, Wilkins A. Photic stimulation: standardization of screening methods. *Epilepsia*. 1999; 40 Suppl 4:75-9. Review.

Epilessia e funzione sessuale in pz epilettici in mono e politerapia: dati preliminari

S. Congia, M. Caboni, G. Orofino, A. Cannas, P. Solla, M. Orrù, A.M. Paoletti**

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche-Sezione di Neurologia

*Dipartimento Chirurgico Materno Infantile e di Scienze delle Immagini-Sezione Ostetrico-Ginecologica Università degli Studi di Cagliari

Alterazioni del comportamento sessuale sono state osservate, più frequentemente nei pz epilettici che nella popolazione generale, e riconoscono una modalità di estrinsecazione diversa: essere parte della crisi, essere in stretta correlazione con il tipo di epilessia (TLE) ed essere correlata con i farmaci antiepilettici.

Scopo del lavoro è stato valutare la presenza di disfunzioni sessuali in uomini e donne con epilessia in trattamento con AEDs di vecchia e nuova generazione in mono e politerapia.

A 22 pz epilettici (13M, 9F) di età compresa tra 22 e 60 aa e 32 e 50 aa ,rispettivamente, sono state somministrate la Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) e la Beck Depression Inventory (BDI) per valutare la sessualità e la eventuale esistenza di depressione, e sono stati prelevati campioni di sangue per il dosaggio di: TT, E2, SHBG, DHEAS, FSH, LH, TF, Cortisolo, A4, con il calcolo del FAI. L'analisi statistica è stata effettuata con l'ANOVA e il test della regressione semplice.

Sono stati rilevati aumenti statisticamente significativi del valore medio totale della ASEX ($p \leq 0,03$) nei pz in terapia con AEDs rispetto ai controlli, in particolare nel raggiungimento e nel mantenimento dell'erezione ($p \leq 0,008$), nella soddisfazione ricevuta dall'orgasmo ($p \leq 0,02$), cui fanno riscontro sul piano ormonale aumenti del SHBG ($p \leq 0,02$), dell' FSH ($p \leq 0,03$), una diminuzione del DHEAS ($p \leq 0,008$) e del FAI ($p \leq 0,01$), nei soggetti di sesso maschile. Nei soggetti di sesso femminile confrontando i punteggi della ASEX e il profilo ormonale nelle pz e nei controlli non è stata rilevata alcuna differenza significativa.

Nei soggetti di sesso maschile confrontando i punteggi della ASEX con quelli dei controlli è rilevabile una compromissione della funzione sessuale in accordo con il profilo ormonale (SHBG, FSH, DHEAS e FAI) che indirettamente rivela una complessiva riduzione dell'attività del testosterone libero (TF). Nei soggetti di sesso femminile non sono emerse differenze statisticamente significative riguardo alla sessualità proponendo una diversa interpretazione del ruolo della costellazione ormonale nelle femmine in accordo con DUNCAN et al. (1997).

Epilessia E Depressione Interictale. Valutazione della comorbidità in pazienti con epilessia post-neurochirurgica

M. Baldini, E. Bartolini, C. Pecori, A. Caserta, I. Righini, B. Lenzi, G.F. Parenti, L. Murri

Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

La comorbidità depressiva in pazienti con epilessia è più frequente rispetto alla popolazione generale e ad altre patologie croniche. Tale associazione ha una base interpretativa multifattoriale, con un ruolo rilevante delle alterazioni lesionali associate alle epilessie sintomatiche, come quelle riferibili a patologia neurochirurgica. In questo studio, di tipo osservazionale trasversale, abbiamo indagato la prevalenza e le caratteristiche cliniche della sintomatologia depressiva interictale in una coorte di pazienti neurochirurgici.

Lo studio è stato condotto in 150 soggetti consecutivamente afferiti presso il nostro Centro nel periodo Giugno'08-Febbraio'09, di cui 50 affetti da epilessia post-neurochirurgica, 50 con epilessia 'non post-neurochirurgica' e 50 soggetti sani di controllo (in maggioranza familiari dei pazienti con epilessia). La maggior parte dei pazienti assumeva monoterapia antiepilettica, senza differenze rilevanti per il tipo di farmaco, e non aveva precedenti anamnestici di disturbi dell'umore. Lo screening per il rilievo di depressione è stato condotto mediante l'impiego di una scala di autovalutazione, la CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale), nella versione validata in italiano, e già impiegata in studi analoghi.

Nel gruppo dei pazienti con epilessia post-neurochirurgica il punteggio totale individuale alla scala CES-D variava tra 0 e 48, con un valore mediano di 13. Il 32% dei pazienti aveva un punteggio >16, considerato indicativo di disturbo depressivo. Nel gruppo dei pazienti con epilessia 'non post-neurochirurgica' il punteggio totale individuale alla CES-D variava da 0 a 46, con un valore mediano di 13. Il 40% dei pazienti aveva un punteggio >16, indicativo di disturbo depressivo. Nei soggetti di controllo il punteggio totale individuale alla CES-D variava tra 0 e 27, con un valore mediano di 13, e punteggio indicativo di disturbo depressivo nel 40% dei casi. Una successiva stratificazione tra pazienti con frequenza soddisfacentemente controllata delle crisi epilettiche o meno non ha evidenziato una relazione con la presenza di disturbo depressivo.

I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze di prevalenza della comorbidità depressiva interictale in base alla natura neurochirurgica o meno dell'epilessia, così come nei controlli. Tuttavia la prevalenza di depressione variabile dal 32% al 40% dei casi indica la necessità di una attenta valutazione della comorbidità depressiva in pazienti (e loro familiari) con epilessia.

Rischio di suicidio e qualità di vita in pazienti con epilessia

M. Ferraldeschi⁽¹⁾, C. Buttinelli⁽¹⁾, A. Saglimbene⁽²⁾, M. Tasillo⁽¹⁾, P. Tisei⁽¹⁾, M. Pompili⁽²⁾

⁽¹⁾ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza, Università di Roma, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

⁽²⁾ Dipartimento di Psichiatria, Università di Roma, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

I disturbi psichiatrici, come ansia e depressione, sono frequenti nei pazienti affetti da epilessia; in letteratura si è indagata l'esistenza di un'associazione tra epilessia ed aumento del rischio di suicidio in questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione generale (1). Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la qualità di vita in un campione di pazienti affetti da epilessia e di indagare l'associazione tra questa variabile e la depressione, disperazione, ansia e rischio di suicidio.

Nel periodo di reclutamento compreso tra il 05/03/07 e il 31/03/08 sono stati arruolati 71 pazienti (33 uomini, 38 donne) di età media pari a 42.7 ± 16 . La qualità di vita, la depressione, la disperazione, l'ansia e il rischio di suicidio sono stati retrospettivamente indagati con le seguenti scale: Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-89 Version 1.0)(2), Beck Depression Inventory (BDI)(3), Beck Hopelessness Scale (BHS)(4), State Trait Anxiety Inventory Y 1-2 (S.T.A.I.)(5), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Italian version 5.0.

I risultati sono stati analizzati utilizzando la ANOVA univariata, l'indice di correlazione di Bravais-Pearson, il test del chi-quadro e analisi di regressione multipla.

Una correlazione significativa ($p < 0,01$) è stata evidenziata tra epilessia e sintomi depressivi nel 34% dei pazienti, in più del 10% il disturbo depressivo era clinicamente significativo, tra epilessia ed ansia (20% dei pazienti). I più elevati livelli di ansia si sono registrati nei giovani adulti e negli anziani. La valutazione del rischio di suicidio ha rilevato che il 14% dei pazienti presentava un rischio moderato/elevato di suicidio.

I sintomi depressivi sono risultati associati anche ad elevati livelli di disperazione correlati ad un incremento del rischio di suicidio. La qualità di vita dei pazienti epilettici nel suo complesso e tutte le sue dimensioni (mental health, physical health, cognition and seizure specific effects) sono strettamente associate in modo negativo alla presenza di sintomi depressivi e ansiosi e alla disperazione.

Il nostro studio conferma l'alta frequenza di disturbi psichiatrici nei pazienti affetti da epilessia e come questa patologia possa seriamente compromettere la qualità di vita di questi pazienti

Bibliografia

- 1) Pompili M, Girardi P, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: a meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2006 Dec;9(4):641-8.
- 2) Vickrey B, Perrine K, Hays R, Hermann B, Cramer J, Meador KJ. QOLIE (Version 1.0) Scoring Manual. California 1993
- 3) Beck AT. Beck Depression Inventory: Manual. University Of Pennsylvania Press. Philadelphia, PA 1967.
- 4) Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol.* 1974 Dec;42(6):861-5.
- 5) Spielberger CD. STAI (State Trait Anxiety Inventory) Forma Y-Manuale. Organizzazioni Speciali, Firenze 1996.

Studio video-poligrafico delle crisi epilettiche evocate dall'atto del mangiare

G. d'Orsi, V. Demaio, D. Galeone*, M. Minervini

Centro Epilessia - Casa Divina Provvidenza - Opera Don Uva - Bisceglie (BAT)

*U.O. di Neurologia, Ospedale Giovanni XXIII, Bari

Le crisi epilettiche evocate dall'atto del mangiare sono di tipo parziale complesso (variante temporo- limbica) e, più raramente, parziale semplice (variante sopra-silviana) nell'ambito di una epilessia sintomatica. Abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche e video-poligrafiche di tre pazienti con crisi epilettiche evocate dall'atto del mangiare.

Tre pazienti di sesso maschile (14, 22 e 33 anni), con epilessia sintomatica farmacoresistente e crisi epilettiche evocate dall'atto del mangiare. I pazienti sono stati sottoposti a completo studio clinico (con particolare attenzione agli aspetti semeiologici e terapeutici) e neurofisiologico con monitoraggi video-poligrafici prolungati (parametri: EEG; EMG: m. nucale e m. miloioideo; mm. sternocleidomastoideo, mm. deltoide, mm. flessore del carpo, mm. estensore del carpo, mm. tibiale anteriore di destra e di sinistra; ECG; Respiro Toracico) eseguiti nel corso dei pasti.

Paziente 1: documentazione di episodi critici caratterizzati clinicamente da breve sospensione del contatto, incostante caduta del capo, lieve rossore del volto, clonie palpebrali con un corrispettivo all'EEG che rilevava la presenza di bouffées di anomalie epilettiformi diffuse, più ampie in sede anteriore; la caduta del capo si accompagnava all'EMG alla presenza di un rinforzo dei muscoli sternocleidomastoideo di destra e di sinistra con una successiva e lieve riduzione della frequenza cardiaca e ventilatoria. Una SPECT cerebrale icatale ha documentato una ipercaptazione dei lobi frontali bilateralmente.

Paziente 2: non sono stati documentati episodi critici evocati dall'atto del mangiare. All'anamnesi, venivano riferiti episodi di breve sospensione del contatto con caduta del capo precipitati dai pasti. L'EEG intercritico ha mostrato frequenti anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali di sinistra, con tendenza alla diffusione ed accentuate da sonno strutturato. Durante sonno leggero NREM, sono stati registrati due brevi episodi caratterizzati all'EEG da treno diffuso di attività rapida di piccola ampiezza, più ampio e prevalente sulle derivazioni temporali di sinistra in assenza di un evidente corrispettivo clinico.

Paziente 3: documentazione di episodi critici di brevissima durata (durata minima registrata: 20" ; durata massima 1"12") e ripetitivi in cluster (numero minimo di episodi registrati durante un pasto: 7; numero massimo: 19; tempo inter-critico minimo: 28"77"; tempo inter-critico massimo 3'24"28"), caratterizzati clinicamente da improvvisa caduta del capo e degli arti superiori (destra>sinistra); all'EEG si rilevava la presenza di un'onda lenta positiva, talora con sovrainposta attività rapida, prevalente sulle derivazioni anteriori e sui vertici, associata ad un rinforzo dei muscoli nucale e sternocleidomastoideo di destra.

In tutti i pazienti, l'introduzione del LEV in add-on (paziente 1: LEV 2000 mg/die + LTG 200 mg/die; paziente 2: LEV 3000 mg/die + CBZ 1200 mg/die; paziente 3: LEV 2000 mg/die + VPA 1000 mg/die) ha controllato le crisi epilettiche spontanee e ridotto significativamente le crisi evocate dall'atto del mangiare.

1- Eterogeneità della semeiologia critica (crisi focali, con e senza sospensione del contatto, e spasmi epilettici); clinicamente è comune il riscontro di caduta del capo che si associa ad un rinforzo dei muscoli nucale e sternocleidomastoideo, con una successiva e lieve riduzione della frequenza cardiaca e ventilatoria.

2- Eterogeneità dell'EEG critico (attività parossistica focale e diffusa).

3- LEV in add-on ha ridotto significativamente le crisi evocate dall'atto del mangiare e controllato le crisi spontanee.

Epilessia focale con crisi riflesse da stimolo scatenante particolare

G. Barcia[°], M.C.Scaduto[°], B. Bernardi, E. Pollari Maglietta[^], G. Ambrosetto^{°°}, M. Santucci[°]*

[°]Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

^{°°}Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

*U.O.S.D. di Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale Bellaria, Dipartimento di Neuroscienze, AUSL Bologna

[^]U.O.S. Neuropsichiatria dell'Infanzia ed Adolescenza, Dipartimento di Salute Mentale, AUSL Bologna

Numerosi sono gli stimoli sensoriali semplici e complessi in grado di scatenare crisi epilettiche sia focali che generalizzate. Da questa prospettiva il ruolo di processi mentali e/o emozionali nel favorire o scatenare le crisi costituisce un fenomeno complesso, difficilmente analizzabile e quantificabile, legato al coinvolgimento di circuiti neuronali deputati al controllo di differenti funzioni mentali.

Viene presentato il caso di un paziente affetto da epilessia e ritardo mentale (associato a tratti autistici), giunto alla nostra osservazione all'età di 14 anni per episodi critici a semeiologia complessa, resistenti alla terapia antiepilettica. La semeiologia delle crisi veniva così riportata: comparsa di uno stato di agitazione psicomotoria con atteggiamento di paura al momento dell'ingresso nella sua casa, seguito da automatismi buccali, disturbo di contatto, talora ipertono, deviazione dello sguardo e scosse al volto. Quando il paziente giunge alla nostra attenzione costante è la correlazione tra gli eventi parossistici e il momento dell'ingresso nella propria abitazione, anche dopo trasferimento della famiglia in un diverso appartamento.

La registrazione EEG e la RMC 1.5 Tsl, eseguite precedentemente, erano risultate negative, facendo avanzare l'ipotesi di crisi "funzionali".

Quando il paziente è giunto alla nostra osservazione, con una registrazione poligrafica portatile (che ha permesso al paziente il rientro a casa), è stata documentata una crisi a semeiologia complessa correlata ad attività parossistica EEG in emisfero sinistro confermando la natura epilettica degli eventi.

La ripetizione della RMC a 3 Tsl mirata, ha mostrato una lesione a livello temporo-polare sinistro verosimile espressione di una anomalia dello sviluppo corticale.

Sono diversi gli stimoli complessi, correlati all'integrazione di funzioni corticali superiori, in grado di scatenare crisi epilettiche e l'emozione correlata a determinate situazioni "trigger" può essere un elemento determinante. La particolarità e la rarità di determinati fattori scatenanti le crisi può ostacolare una diagnosi corretta di epilessia soprattutto nel caso di pazienti affetti da gravi disturbi psicopatologici o ritardo mentale. Sottolineiamo, attraverso l'analisi del caso descritto, l'importanza di un iter diagnostico appropriato e personalizzato per l'inquadramento corretto degli episodi parossistici.

Epilessia con crisi a tipo “sensazione di mioclonie palpebrali” e assenze e crisi tonico-cloniche con anomalie EEG intercritiche centro-temporali ad alterna prevalenza di lato: descrizione di un caso

A. Bartocci, M. Elia, F. Cali*, G. Perticoni*

S.C. di Neurofisiopatologia- Azienda Ospedaliera "R.Silvestrini" S. Andrea delle Fratte Perugia
*IRCCS Oasi Maria SS, Troina (EN)

Da molti anni si dibatte sulla presenza nelle Epilessie Generalizzate di aspetti “atipici” dell’EEG intercritico con il rilievo di attività focale. Da un lavoro di Colin D. Ferrie del 2005 (1) si evince come non sia per niente raro il riscontro di un’attività EEG focale in pazienti con Epilessie Generalizzate. Anche noi abbiamo recentemente descritto il caso di un Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) con EEG focale (2).

Descriviamo il caso di una donna di 40 anni, con RMN dell’encefalo sempre nella norma e familiarità per epilessia, affetta dall’età di 10, da una forma di Epilessia sempre inquadrata come una Epilessia parziale temporale con crisi parziali complesse con secondaria generalizzazione e da sempre trattata con carbamazepina. La diagnosi di Epilessia parziale era stata determinata per lo più dalla presenza nel sonno di un’attività intercritica centro-temporale ad alterna prevalenza di lato e dalla presenza di una deviazione dello sguardo e della testa verso destra e/o verso sinistra prima della generalizzazione. Gli EEG critici in realtà evidenziavano un’attività generalizzata lievemente atipica con scariche di PO atipiche a 3.5 - 4 Hz rapidamente degradantesi e con correlato clinico di sensazione di mioclonie palpebrali e assenza. La paziente trattata con tutti farmaci antiepilettici era stata considerata farmacoresistente vista anche la persistenza di numerose crisi di tipo “assenza”. Un recente rinquadramento sindormico verso una forma di Epilessia Generalizzata (forma atipica di EMA?) con la sospensione della carbamazepina e l’introduzione del valproato ha determinato una drammatica risoluzione delle crisi con la normalizzazione dell’EEG.

Bibliografia

- 1) Ferrie CD. Idiopathic Generalized Epilepsies Imitating Focal Epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 91-95.
- 2) Bartocci A, Elia M, Cali F et al. Juvenile myoclonic epilepsy with generalized and focal electroencephalographic abnormalities: a case report with a molecular genetic study. *Neurol.Sci.* 2007; 28: 171-174.

Deficit di working memory in corso di stimolazione SEEG

B. Cascardo¹, P. Scarpa¹, I. Sartori², L. Nobili², S. Francione², G. Lo Russo², G. Bottini^{1,3}

¹ Centro di Neuropsicologia Cognitiva, Dipartimento di Neuroscienze, A.O. Niguarda - Ca' Granda, Milano

² Centro di Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari", A.O. Niguarda - Ca' Granda, Milano

³ Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia

SF è una paziente con epilessia focale farmaco-resistente, sottoposta a SEEG in sede frontale sinistra. L'osservazione clinica in corso di stimolazioni per shock effettuate a livello della sostanza bianca frontale posteriore ha peggiorato la prestazione della paziente nell'esecuzione di alcuni compiti cognitivi elementari (cfr: Metodi). Questo ci ha condotto ad eseguire un'indagine neuropsicologica più approfondita che ha evidenziato una significativa compromissione delle funzioni esecutive, principalmente delle capacità di accesso ai magazzini d'informazione e della working memory. Tale disturbo si è rilevato transitorio con recupero completo immediatamente dopo la stimolazione SEEG.

Caratteristiche del soggetto SF ha 37 anni, 8 anni di scolarità e lavora come responsabile amministrativa e commerciale.

Esame neuropsicologico Fase prechirurgica dopo impianto di elettrodi SEEG in condizione di non stimolazione, funzioni esplorate: linguaggio, lettura, memoria verbale e non verbale a breve e a lungo termine, funzioni visuo-costruttive, percezione e discriminazione visiva, riconoscimento di volti, attenzione selettiva, pianificazione visuo-motoria, ragionamento astratto.

Fase prechirurgica dopo impianto di elettrodi SEEG in condizione di stimolazione, funzioni esplorate: recupero di informazioni enciclopediche in sequenza automatizzata (es. mesi dell'anno), di fatti autobiografici e di fatti aritmetici elementari; lettura di parole e non parole; semplici operazioni mentali con materiale linguistico e non (es. dire le lettere che formano la parola "carne" dall'ultima alla prima) ; accesso al magazzino fonemico e semantico

Alla valutazione neuropsicologica in assenza di stimolazione intracerebrale non si rilevano deficit cognitivi, ad eccezione di ridotte capacità di memoria visuo-spaziale a lungo termine e della working memory, e deficit di fluency fonemica e semantica.

Durante la stimolazione dei contatti posizionati in sostanza bianca posteriore frontale si è ottenuta una risposta (apparentemente sincrona) con potenziali evocati su tutte le derivazioni registranti dalla regione frontale. La paziente durante la stimolazione ha presentato un grave deficit di recupero delle diverse informazioni richieste (enciclopediche, autobiografiche, fatti aritmetici elementari, accesso ai magazzini verbali). Si è osservato inoltre un comportamento perseverante e una disfunzione della via di lettura per conversione grafema-fonema. Si è quindi rilevato un quadro di compromissione cognitiva globale su tutte le funzioni esplorate: Tale deficit si interrompeva simultaneamente con l'arresto della stimolazione.

A sei mesi dall'intervento la valutazione cognitiva evidenzia un parcellare deficit della working memory.

La presenza di un evidente deficit globale e transitorio di working memory ottenuto durante una stimolazione per shock accompagnata da una risposta evocata su tutto il lobo frontale riproduce in sede sperimentale quanto osservato nelle crisi generalizzate a tipo assenza. Il caso descritto sottolinea l'importanza di includere nelle valutazioni in corso di SEEG anche l'esame delle funzioni cognitive ai fini di evidenziare le possibili disfunzioni neuropsicologiche legate alla perturbazione di specifiche regioni cerebrali, e quindi di ottenere indicazioni di tipo funzionale riguardo alle aree cerebrali considerate.

Epilessia Ipotalamica

S. Incardona, R. Verniccio, M. Proietto, G. Miano, R. Biondi

Dipartimento di Neuroscienze – Centro Epilessia Università di Catania

Definire come un quadro di Epilessia del Lobo Frontale con irradiazione temporale mesiale con crisi psicogene, alterazioni comportamentali, corteo ipotalamico importante a connotazione ciclica debba studiarsi nella ricerca di un'unica lesione sebbene tutti gli accertamenti clinici e neuro-radiologici siano negativi.

Studio longitudinale di soggetto con storia critica sul versante anamnestico-clinico con indagini laboratoristiche, radiologiche e fisiopatologiche.

Caso clinico: Uomo 36enne. A 16 anni 1° episodio T-C. Dopo 2 anni episodio parziale motorio arto sup sx preceduto da senso di vertigine come unico prodromo. Inizia terapia con CBZ dalla quale trae beneficio ma che dopo 5 anni arbitrariamente dimezza. Nuova crisi con caratteristiche epigastriche ascendenti. Si associa VPA. Le crisi sono una ogni 3-4 mesi ma presenta intolleranza alla CBZ, sostituita con OXC. Persistendo le crisi si inserisce TPM che cagiona idee di riferimento, allucinazioni e che sospende. Circa 6 anni fa nota dopo la crisi rialzo termico (38°C) che poi scema dopo 2-3 giorni. Da 2 anni qualche giorno prima della crisi aumento di peso di 2-3Kg che si ripristina autonomamente. La clinica peggiora con crisi frequenti con manifestazioni psicogene e vistosa alterazione del sensorio che nel post-critico è obnubilato con deficit attentivo-mnesici alterazioni dell'orientamento, facies figèe, rallentamento ideo-motorio con idee di riferimento, compulsione con pensiero coatto e ripetitivo, alterazioni di equilibrio idro-salino, ritmo sonno-veglia e senso della sazietà. Dopo 2-3 giorni dalla crisi il pz presenta sensorio integro gestendo autonomamente un lavoro. Si nota, ciclicità degli episodi con periodi di assoluto benessere e periodi di crisi. Durante successive visite il pz mostra la presenza su tronco e arti sup di lesioni tondeggianti elastiche con cute soprastante normale, comprimibili alla palpazione, mobili sui piani profondi compatibili con lipomi. Esegue EEG con ritmi lenti theta in F-T dx. ampie P-O-Lente in F che spesso si irradiano in F sx che si incrementano durante HP durante la quale il ritmo è lento con sincronizzazioni diffuse. Esami ematici e Auto-AB: nella norma. Una 1° RMN e 1PET negative. Una 2°RMN dopo 2 anni ha evidenziato piccola formazione iperintensa nelle sequenze T1a livello ipotalamico al centro dei corpi mammillari.

a) Il caso clinico mostra come l'epilessia parziale già inquadrata definita e trattata possa nella sua evoluzione arricchirsi di svariate condizioni cliniche tali da richiedere ulteriori approfondimenti in relazione a cortei sintomatologici che possono apparire avulsi e apparentemente scollegati fra loro. L'ipotalamo qui è coinvolto nelle sue componenti con interessamento non sempre univoco ma che dà segno di sé ora sul lato del ritmo sonno-veglia, neuro-vegetativo ora coinvolgendo il senso della sazietà ora quello idro-salino ora tutte le componenti insieme.

b) Ruolo dell'ipotalamo come generatore di bioritmi che qui si delinea prepotentemente per il confluire delle varie funzioni che si assemblano temporalmente con ciclicità ora di crisi una ogni 3 mesi ore ogni mese ora ogni 20 giorni con durata prolungata intorno a 6 giorni e in senso prepotente si delinea la caratteristica ciclica in senso ipotalamico che in atto sta coinvolgendo le diverse componenti con ritmo mensile e perdurata per giorni

c) Prepotente ruolo che l'ipotalamo documenta sulle funzioni prettamente psichiche e sul ritmo timico (alternanza maniacale-depressiva-infantilismo-alterazioni psico-comportamentale-disinibizione). Abbiamo esaminato il caso di 1 adulto con Epil del Lobo F con irradiazione T mesiale la cui caratteristica semeiologica più pregnante era la presenza di importante corteo sindromico ipotalamico con alterazioni di equilibrio idro-salino, ritmo sonno-veglia e senso della sazietà con crisi psicogene.

Crisi epilettiche a semeiologia "psicogena": quando la diagnosi non è facile

A. Magaudda, R.Tallarico, A.Laganà, L.Volpi, G.Rubboli,* R.Musolino*

Centro per l'Epilessia, UOC di Clinica Neurologica, Policlinico Universitario, Messina; * UO di Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Le crisi di paura, ansia, angoscia, sono ben descritte in letteratura, ma pongono seri problemi di D.D., soprattutto se coesistono nello stesso paziente con crisi psicogene. L'obiettivo della nostra presentazione è quello di illustrare come solo la registrazione video-EEG, possibilmente di più eventi critici, possa condurre ad una corretta definizione diagnostica.

Descrizione di due pazienti in cui la registrazione video-EEG delle crisi ha consentito la corretta diagnosi.

Add. Pat., 28 aa, F.

Esordio crisi a 14 aa, riferite come tonico-cloniche generalizzate, a frequenza sporadica, regredite con VPA, praticato per 3 anni. Dopo 3 aa dalla sospensione del VPA ricomparsa di crisi analoghe, e ripristino terapia con controllo delle crisi.

EN normale. RM: displasia corticale temporo-parietale destra. EEG intercritico: punte in regione temporale destra.

Dall'età di 20 anni disturbo d'ansia generalizzata, persistente e poco responsivo a SSRI e ansiolitici.

A 20 anni esordio di episodi parossistici di breve durata (30 sec), a frequenza irregolare, caratterizzati da: sensazione di costrizione allo stomaco, come se avesse una palla, poi qualcosa che risale fino alla testa, con senso di confusione, poi non ricorda nulla, ma si sente angosciata.

La mamma riferisce sguardo fisso, pallore, mancata responsività e movimenti di sfregamento alle mani. Vengono registrati più eventi critici a semeiologia sovrapponibile, di cui alcuni accompagnati da una scarica critica sulla regione temporale destra, mentre altri sono senza correlato EEG.

Diagnosi: Epilessia Temporale Sintomatica di Displasia Corticale Focale Temporo-parietale Destra, con Crisi Parziali Semplici a sintomatologia affettiva, in paziente con Disturbo d'ansia generalizzata e crisi psicogene.

Avviata alla terapia NCH, nel gennaio 2009 la pz. viene operata. Es. bioptico: ganglioglioma contornato da displasia.

Follow-up ancora troppo breve per valutare l'efficacia della terapia NCH.

Pan. Con., 63 aa, F.

Da 10 mesi insorgenza di episodi parossistici, a frequenza plurimensile, della durata di vari minuti, caratterizzati da sensazione di malessere, astenia generalizzata, costrizione alla testa, palpitazione cardiaca, senza perdita di coscienza. Si stende a letto e spesso piange.

EN normale

EP: Depressione del tono dell'umore e discreta ansia.

EEG intercritico normale. TC cranio, Ecocolor Doppler TSA, Tilt-test e vis. cardiologica normali. Una video-EEG prolungata consente la registrazione di uno dei suoi abituali episodi critici, che si correla ad una scarica critica in regione temporale sinistra.

RM encefalo: Piccola lesione temporale sin. Non vuole fare un'esplorazione prechirurgica perché è convinta di non avere crisi epilettiche.

Inizia terapia con Oxcarbazepina, con riduzione della frequenza delle crisi da plurimensili a mensili.

Le crisi di paura, tristezza, ansia, angoscia sono sottese da una scarica critica che coinvolge le strutture temporo-mesiali ed in particolare l'amigdala.

La diagnosi differenziale con attacchi di panico o sintomi di conversione non è facile poiché spesso la scarica critica che sottende tali manifestazioni non è visibile sull'EEG di scalp. Molto interessante è il riscontro di un'aumentata prevalenza di disturbi psichiatrici (ansia, depressione, attacchi di panico) nei pazienti con tali tipi di crisi.

La gestione dell'osteoporosi e delle sue complicanze nei pazienti epilettici in terapia: una proposta

S. Meregalli[°], A. Gatti ^{°°}, C. Mapelli^{°°°}

[°] Servizio di Neurofisiologia, Ospedale Niguarda, Milano

^{°°} S.C. Neurologia, Ospedale Niguarda, Milano

^{°°°} S.C. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Niguarda, Milano

I costi assistenziali e gli interventi terapeutici per le fratture legate all'osteoporosi ne fanno una malattia sociale, che oggi, con l'invecchiamento della popolazione, rappresenta uno dei maggiori obiettivi per la salute all'interno dell'Unione Europea.

Uno studio condotto nel 2003 dall'Istituto Superiore di Sanità nella Regione Toscana riporta, per la sola frattura del femore, una mortalità del 20% ed una disabilità che supera il 50%. Nei prossimi anni si stima che queste fratture aumenteranno di oltre la metà.

L'assunzione di AEDs costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo dell'osteoporosi.

A tutt'oggi non esistono raccomandazioni/linee guida per lo screening dell'osteoporosi in pz. epilettici trattati con AEDs.

Revisione della letteratura, utilizzando i seguenti database: Medline, Cochrane, Embase, con le parole chiave:

- . AEDs
- . Bone
- . BMD
- . Epilepsy
- . Fracture
- . Osteoporosis

L'epilessia ed in particolare l'utilizzo di AEDs sono associate ad effetti avversi sull'osso, compreso un elevato turn-over, una ridotta densità ed un aumento del numero di fratture.

Quest'ultimo rischio è collegato a diversi fattori: l'effetto degli AEDs sul metabolismo del Calcio, l'aumentato rischio di cadute implicito nelle crisi con pdc, alcuni effetti collaterali degli AEDs (es. instabilità ecc.).

In molti studi gli AEDs "induttori" ed il VPA sono correlati alla presenza di alterazioni ossee. Ci sono pochi dati riguardo ai nuovi AEDs.

Si raccomanda uno screening della BMD (Bone Mineral Density) per i pz. esposti cronicamente (oltre i 2 anni) agli AEDs oltreché una supplementazione adeguata di vitD e Calcio.

Si sottolinea l'importanza della gestione del problema osteoporosi nell'ambito dell'ambulatorio epilessia dell'adulto. La valutazione della BMD si effettua con la DEXA (Dual Energy X-ray Absorbiometry), il cui costo in assenza di osteoporosi già documentata, è a totale carico del pz. (120 euro). Si ricorda che l'assunzione di AEDs rientra tra i criteri che esentano il pz. dal pagamento della quota, permanendo l'obbligo del ticket (in Regione Lombardia attualmente ammonta a 36 euro).

Nell'ambito di una prevenzione dell'osteoporosi e delle sue conseguenze, gravate di un costo sociale oltre che individuale, proponiamo quindi che venga richiesto dalla LICE in qualità di Società Scientifica l'inserimento della DEXA tra le prestazioni esenti per patologia.

Epilessie temporali sintomatiche di sclerosi temporale mesiale: sono destinate alla farmacoresistenza? Esperienza clinica nell'Ausl di Ravenna

P. Ricciardelli^o, A.R. Guidi, R. Fabbri*, E. Scarpa[^], F. Gatto[^], D. Miserochi[^], D. Passarelli**

U.O.Pediatria^o, U.O.Neurologia* Neurofisiologia[^] Ausl Ravenna

Le epilessie del lobo temporale sintomatiche di Sclerosi Temporale Mesiale (STM) sembrano correlare ad uno specifico quadro clinico, neurofisiologico ed evolutivo con elevata incidenza di farmacoresistenza in età adulta. Non sono disponibili in letteratura dati di follow-up a lungo termine provenienti dall'osservazione di pazienti con esordio di epilessia in età pediatrica. Abbiamo voluto riportare l'esperienza derivante dall'osservazione longitudinale di 11 pazienti con STM.

11 pazienti con epilessia sintomatica di STM sono seguiti da circa 10 anni, presso gli ambulatori dell'ausl di Ravenna.

7 di questi pz. sono seguiti c/o l'amb. Epilessie della pediatria e 4 pz sono seguiti c/o amb. Epilessie dell'adulto, I pazienti presentano caratteristiche omogenee 1) crisi caratterizzate da: aura epigastrica, perdita di contatto e automatismi oroalimentari 2) pattern EEG intercritico caratterizzato da anomalie parossistiche sulle derivazioni fronto-temporali

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a indagini neurofisiologiche: EEG in veglia e dopo privazione di sonno.

L'indagine neuroradiologica è stata eseguita c/o la radiologia dell'azienda secondo i criteri concordati per lo studio del lobo temporale.

Risultati: 10 pazienti su 11 presentarono crisi febbrili, entro il primo anno di vita, precedenti all'esordio delle crisi afebrili.

L'età d'esordio delle crisi afebrili è compresa fra 1 e 7 anni nei pz. seguiti c/o la pediatria mentre è più elevata: 11-18 anni nei pazienti seguiti c/o la neurologia.

I 7 pz. pediatrici non sono stati sottoposti ad alcuna profilassi delle crisi febbrili, come le attuali linee guida prevedono.

I pazienti oggi seguiti c/o la neurologia furono sottoposti fino all'età di 4-5 anni ad una profilassi delle crisi febbrili continua con PB o intermittente con BDZ.

I pz. pediatrici sono tutti liberi da crisi in monoterapia primaria dopo un follow up compreso fra 1 e 9 aa .

I pazienti adulti dopo un lungo periodo (8-14 aa) libero da crisi o con rare crisi (1/ogni 1-3 anni), sono divenuti tutti farmacoresistenti.

Nessuno dei pazienti pediatrici è stato avviato alla chirurgia, 3 dei 4 pazienti adulti sono stati operati ed a 2 anni dall'intervento sono liberi da crisi .

L'inizio della terapia antiepilettica con un farmaco primario fu precoce nei pazienti pediatrici mentre avvenne in età adolescenziale nei pazienti oggi adulti.

E' possibile che l'individuazione precoce delle epilessie temporali mesiali sintomatiche di STM porti ad un "outcome" più favorevole del passato impedendo lo sviluppo di farmaco resistenza oppure è possibile che abbiamo solo spostato nel tempo il periodo di "luna di miele" durante il quale la terapia farmacologica controlla in monoterapia le crisi.

Bibliografia

1) "Prognostic factor for medical control for seizures in patients with radiologic evidence for mesial temporal lobe sclerosis" Falip M, Gratacós M, Santamarina E, Rovira R, Padró L.Servicio de Neurología, Unidad de Wpilepsias, Hospital Gen. Univ. Vall d'Hebron, Barcelona, España

Rev Neurol. 2003 Mar 16-31;36(6):501-6.

2) "Fattori prognostici in 170 pazienti con epilessia temporale mesiale (ETM)". F.Pittau, F.Bisulli, L.Licchetta, I.Natali, P.Avonni, A.Parmeggiani, M.Santucci, J.E.Fares, R.Mai, L.Tassi, A.Gambardella, A.Quatrone, A.Baruzzi, P.Tinuper Centro epil. Dip. Scienze neurologiche, Università di Bologna, Centro chirurgia dell'epilessia Osp. Niguarda Milano, Centro epilessia, Dipartimento scienze neurologiche, Università di Catanzaro Boll.Lega.It.Epilessia 133/134 109-110 2006

Crisi epilettiche secondarie a gliomi cerebrali maligni de novo in fase di sviluppo iniziale: reperti neuroradiologici e correlazioni elettrocliniche

R. Rossi, A. Figus, A. Ticca*

U.O. di Neurologia, *Servizio di Radiologia, Ospedale San Francesco, Nuoro

Descrivere i reperti neuroradiologici ed elettroclinici di pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza, secondarie a gliomi cerebrali maligni in fase di sviluppo iniziale.

Abbiamo studiato retrospettivamente i casi di tre pazienti adulti, affetti da gliomi cerebrali de novo di alto grado, giunti all'osservazione clinica con lievi alterazioni neuroradiologiche aspecifiche, che non hanno consentito una precisa diagnosi eziologica all'esordio della sintomatologia epilettica.

Tutti i pazienti presentavano all'esordio clinico delle piccole alterazioni delle neuroimmagini, senza segni di necrosi, sulla regione temporale laterale. La RM ha evidenziato delle aree di iperintensità di segnale, a contorni sfumati, nelle immagini T2 pesate. In due casi erano presenti segni di rigonfiamento corticale. In un solo paziente, la somministrazione di gadolinio ha evidenziato una minima presa di contrasto di tipo nodulare. In due casi, la TAC ha mostrato una lesione spontaneamente iperdensa, con ipodensità marginale. I reperti elettroclinici delle crisi erano compatibili con le localizzazioni delle alterazioni neuroradiologiche. Tutti i pazienti hanno recuperato normali condizioni cliniche dopo la prima crisi epilettica, ma hanno sviluppato delle lesioni necrotiche occupanti spazio nell'arco di alcune settimane. L'esame istologico dei tumori, ottenuto in due casi, ha indicato rispettivamente un glioblastoma ed un oligodendroglioma anaplastico di III° grado. In un paziente non sottoposto a biopsia, l'evoluzione clinica e neuroradiologica era indicativa di un glioblastoma.

In soggetti adulti, la comparsa di una crisi epilettica di nuova insorgenza può rivelare la presenza di un glioma maligno de novo in fase di sviluppo molto iniziale. In questa circostanza, le tipiche alterazioni radiologiche dei gliomi di alto grado, che comprendono i segni di necrosi, la presa di contrasto ad anello ed l'edema perilesionale, possono essere del tutto assenti all'esordio della sintomatologia epilettica, ma divenire evidenti nell'arco di alcune settimane. Viene sottolineata l'importanza dello stretto monitoraggio radiologico per i pazienti adulti con crisi epilettiche di nuova insorgenza e alterazioni delle neuroimmagini di incerto significato.

Valutazione prechirurgica di pazienti con epilessia farmaco-resistenti; una casistica torinese

R. Colonna, E. Montalenti, P. Benna

Servizio per la diagnosi e la cura dell'epilessia, Università di Torino

La terapia neurochirurgica elettiva dei pazienti con epilessia farmaco-resistente richiede una complessa valutazione preoperatoria, in cui la registrazione video-EEG critica rappresenta uno degli aspetti principali e particolarmente impegnativo per la sua durata. I tempi d'attesa per l'intervento possono divenire più rapidi se le valutazioni non invasive vengono effettuate prima che i pazienti vengano presi in carico dal centro chirurgico.

Riferiamo i dati retrospettivi relativi a 71 pazienti farmaco-resistenti a cui è stata proposta la terapia chirurgica e che sono stati studiati presso il nostro centro prima di essere inviati al Centro per la chirurgia dell'epilessia dell'ospedale Niguarda di Milano.

L'analisi anamnestica della semiologia critica, i dati EEG intercritici e i reperti neuroradiologici hanno portato all'ipotesi di una zona epilettogena temporale in 53 pazienti (74,6%), emisferica sinistra in 27 e destra in 26; frontale in 6 pazienti; parietale in 2; occipitale in 3; in 2 pazienti era ipotizzabile una multifocalità, nei restanti 5 non era ipotizzabile una chiara origine in base ai dati clinici. Due dei 71 pazienti, affetti da epilessia temporale sintomatica, sono stati sottoposti ad intervento senza necessità di effettuare video-EEG. Gli altri 69 pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio video-EEG (durata media di registrazione: 36,02 ore); la localizzazione della focalità di esordio critico è stata possibile in 61 pazienti, 6 dei quali presentavano una multifocalità. I dati pre- e post-video-EEG sono risultati concordanti in 55 pazienti (79,7%). In base ai dati della video-EEG 26 pazienti sono risultati non passibili di intervento; dei 43 restanti in 34 (79,1%) è stato possibile pianificare l'intervento senza ulteriori approfondimenti diagnostici.

La casistica presentata evidenzia che in una elevata percentuale di pazienti, per i quali è ipotizzabile un approccio neurochirurgico all'epilessia farmaco-resistente, l'indicazione (36 pazienti, 50,7%) o l'esclusione dell'intervento (26 pazienti, 36,6%) può essere effettuata sulla base di indagini non invasive e che pertanto possono essere eseguite al di fuori del centro per la chirurgia; solo in 9 pazienti (12,7%) la valutazione prechirurgica ha richiesto anche registrazioni EEG intracraniche.

Epilessia assenza prima dei tre anni: l'esordio precoce puo' essere predittivo per un outcome sfavorevole?

M. Pinci, C. Cerminara, V. Bagnolo, P. Curatolo

Dipartimento di Neuroscienze, U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Le assenze tipiche caratterizzano alcune sindromi epilettiche ben definite come l'epilessia-assenze del bambino, dell'adolescente, l'epilessia mioclonica giovanile e l'epilessia con crisi di Grande Male al risveglio. Nella forma infantile, l'età d'esordio degli episodi è tra i cinque e nove anni. Raramente si osserva un esordio delle crisi prima del terzo anno di vita ed in questi pazienti (pz) la prognosi sembra essere meno favorevole. In alcuni casi si osservano disturbi del comportamento e/o neuropsicologici.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare attraverso un follow-up di 16 mesi l'outcome in bambini con epilessia assenza ad esordio prima dei 3 anni di età.

Sono stati studiati 4 pz maschi con assenze tipiche ed inizio delle manifestazioni cliniche prima dei 3 anni (età media 2-2.9aa), caratterizzate da arresto motorio e perdita del contatto, durata di alcuni secondi e frequenza plurigiornaliera. In un solo pz le assenze si presentavano con clonie del capo e mioclonie palpebrali.

I pz sono stati sottoposti a registrazione Video-EEG mostrante in veglia attività di fondo caratterizzata da un ritmo theta-alfa frammisto ad onde lente bilaterali e scariche bilaterali, sincrone e simmetriche di complessi punta-onda a 3 Hz associate ad assenze cliniche con una durata media di 8 sec. L'anamnesi fisiologica e lo sviluppo psicomotorio erano nella norma. La storia familiare risultava positiva per epilessia in un solo pz.

Tutti e quattro i bambini hanno avuto una convulsione febbrile semplice prima dei 2 anni di età e solo in un pz l'EEG risultava positivo.

La RMN encefalo, effettuata in tre pz, era nella norma; gli esami ematochimici di routine nella norma in tutti e quattro.

Il farmaco di prima scelta utilizzato è stato VPA fino alla posologia di 28mg/kg/die.

Dopo circa tre mesi di terapia è stata osservata una modesta riduzione della frequenza degli episodi critici. Iniziata una politerapia con LTG in tre pz, si otteneva un completo controllo delle crisi; nel pz con assenze associate ad elementi clonici è stato introdotto ESM con un parziale beneficio clinico.

Data l'eterogeneità delle sindromi epilettiche caratterizzate da assenze tipiche, alcuni autori, (1 Panayiotopoulos CP,1994; 2 Hirsh E,1994) hanno proposto una definizione più rigorosa in termini clinici e prognostici; l'età d'esordio comunque non appare essere un criterio discriminante. Al contrario, lavori relativamente recenti suggeriscono una correlazione tra l'insorgenza precoce delle assenze tipiche e una prognosi sfavorevole associata ad un disturbo del comportamento e ad una compromissione delle abilità cognitive(3 Chaix Y,2003; 4 Echenne B,2001). Nonostante la dimensione estremamente ridotta del nostro campione, l'esordio precoce delle assenze, al di sotto dei tre anni, sembrerebbe avere un valore predittivo rispetto ad una prognosi meno favorevole, confermando i dati recenti della letteratura (3,4).

BIBLIOGRAFIA:

1 Panayiotopoulos CP. The clinical spectrum of typical absence seizures and absence epilepsies and

2 Hirsch E, Blanc-Patier A, Mareseaux C. what are the relevant criteria for a better classification of epileptic syndromes with typical absences?

In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al, eds. Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libbey,75-85 e 87-93;1994

3 Chaix Y, Daquin G, Monteiro F, et al. Absence epilepsy with onset before age three years: a heterogeneous and often severe condition. *Epilepsia*,44(7): 944-949,2003.

4 Echenne B, Cheminal R, Roubertie A, et al. Are idiopathic generalized epilepsies of childhood really benign? *Epileptic disord*;3: s 167-172; 2001

La Sindrome degli Spasmi Infantili: follow-up cognitivo di una casistica di pazienti

S. Conti, F. Moscano, E. Franzoni

U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria Ospedale S.Orsola, Università di Bologna

Il problema della prognosi nei bambini che hanno presentato una Sindrome degli Spasmi Infantili nei primi mesi di vita è tutt'ora fonte di discussione. Dalla letteratura emerge che indicatori di buona prognosi sono rispettivamente: l'eziologia idiopatica e criptogenetica; un quadro tipico di ipsaritmia (non asimmetrico); assenza di altri tipi crisi precedenti l'insorgenza degli spasmi e successive a questi; una rapida introduzione della terapia con pronta risposta e breve durata del quadro. Nella nostra U.O. stiamo attualmente portando avanti uno studio longitudinale e prospettico su una casistica di pazienti che hanno presentato una Sindrome degli Spasmi Infantili, precedentemente valutati nel corso del quadro clinico ed attualmente seguiti per l'eventuale evoluzione dell'epilessia e per un follow-up cognitivo.

La nostra casistica consta di 25 piccoli pazienti, 15 maschi e 10 femmine nati tra il 1999 ed il 2006. 16 pazienti con eziologia sintomatica (11 HIE; 1 sclerosi tuberosa; 1 lissencefalia; 1 PEHO; 1 cromosomopatia; 1 meningoencefalite micobatterica); 3 criptogenici e 6 idiopatici. L'età media di esordio delle crisi è risultata 7 mesi e mezzo, in un range tra 4 e 17 mesi. 8 pazienti hanno ottenuto una risposta pronta alla terapia con cessazione delle crisi e netto miglioramento del tracciato EEG: i 6 pazienti con eziologia idiopatica; 1 criptogenico ed 1 paziente con sclerosi tuberosa rispondendo 1 alla piridossina, 1 al ciclo di ACTH, 4 al vigabatrin, 2 all'associazione di vigabatrin ed acido valproico; tutti nell'arco di massimo 2 mesi. Gli altri 17 pazienti, 15 sintomatici e 2 criptogenici, non hanno risposto alla terapia e non hanno ottenuto un miglioramento sostanziale del tracciato EEG.

Dal punto di vista cognitivo, abbiamo somministrato la Scala Brunet-Lézine di valutazione dello sviluppo psicomotorio a tutti i piccoli pazienti a circa 1 anno dall'inizio del trattamento farmacologico. 11 casi su 25 presentavano un ritardo grave/gravissimo (10 sintomatici ed 1 criptogenico); 4 un ritardo moderato (3 sintomatici ed 1 criptogenico); 3 un ritardo lieve (2 sintomatici ed 1 criptogenico) e 7 uno sviluppo psicomotorio nella norma (6 idiopatici ed 1 sintomatico). I pazienti sono stati richiamati nel corso del 2008 per una rivalutazione psicometrica tramite Brunet-Lézine o Scale Wechsler (WPPSI e WISC-III) a seconda dell'età. 13 pazienti presentano attualmente un ritardo grave/gravissimo (11 sintomatici e 2 criptogenici); 2 un ritardo moderato (2 sintomatici); 2 un ritardo lieve (2 sintomatici); 1 borderline (sintomatico). 7 pazienti hanno un quoziente intellettivo nella norma (6 idiopatici ed 1 criptogenico).

In conclusione, dalla valutazione del follow-up della nostra casistica, emerge che i pazienti idiopatici ed 1 criptogenico che hanno risposto immediatamente alla terapia con buon esito, presentano attualmente uno sviluppo psicomotorio nella norma. In questi pazienti non si rilevano differenze significative tra i risultati alle prove verbali e a quelle di performance delle varie Scale psicometriche.

Per il resto si conferma la prognosi grave dal punto di vista cognitivo dei pazienti sintomatici, soprattutto per quelli che hanno successivamente sviluppato un'altra forma di epilessia. Rispetto ai risultati ad 1 anno dall'inizio della terapia, si può rilevare come il ritardo cognitivo (in termini numerici) dei pazienti sintomatici stia peggiorando con la crescita, aumentando man a mano la difficoltà degli item delle Scale per età.

Epilessia e Gravidanza: valutazione dello sviluppo cognitivo nei bambini nati da donne con Epilessia

*E. Antiga**, *V.C. Monetti°*, *E. Fallica°*, *E. Cesnik**, *V. Govoni**, *P. Milani°*, *E. Stoppa^*, *C. Monaldini**

* Clinica Neurologica, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche, della Comunicazione e del Comportamento, Ferrara

° U.O. Neurologia, Dipartimento Neuroscienze-Riabilitazione, Azienda Ospedaliera-Universitaria S'Anna Ferrara

^ Dipartimento di Salute Mentale dell'Infanzia e Adolescenza, Ferrara

Dati recenti della letteratura riportano, sia pure in modo contrastante, un aumento del rischio di deficit cognitivi nei figli di donne con Epilessia esposti, durante la vita intrauterina, a farmaci antiepilettici (AED) e, in particolare, a VPA. Nella maggioranza degli studi i deficit cognitivi riguardano in modo selettivo l'intelligenza verbale.

Partendo da tali presupposti, alle donne con Epilessia, seguite nel nostro Centro durante la gravidanza, è stata proposta una valutazione dello sviluppo psicomotorio e cognitivo dei loro figli. In accordo con la letteratura specializzata, sono state utilizzate batterie di test diverse a seconda delle età dei soggetti. Per i bambini fino a 42 mesi la valutazione è stata eseguita mediante la Scala di Bayley III, per quelli dai 4-6 anni è stata utilizzata la WPPSI e per quelli in età scolare (> 6 anni) la WISC-R.

Le madri di 18 bambini (12M, 6F) hanno aderito allo studio. 10 bambini in età prescolare e scolare sono stati valutati mediante WISC-R e WPPSI; 8 bambini (età: 1- 42 mesi), sono stati valutati mediante scala di Bayley III. Tutti i 10 bambini in età scolare e prescolare (età media 7.35 ± 2.4 anni), hanno ottenuto un QI totale nei limiti di norma, con valore medio di 98.4 ± 17.3 , (punteggio più basso 79 e più alto 133), con una discrepanza statisticamente significativa (di oltre 12 punti) in due soggetti a favore del QI di performance rispetto al QI verbale. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra più bassi valori di QI totali e parziali e le variabili esaminate relative alle madri (tipo di epilessia, età e scolarità materna al parto, crisi in gravidanza), con l'eccezione di un valore "border line" di significatività statistica per la bassa scolarità materna. Per quanto riguarda le variabili relative ai bambini, il QI totale e verbale dei nati pretermine è risultato significativamente più basso di quello dei nati a termine ($p < 0.02$), mentre per il QI di performance è stato riscontrato un valore "border line" ($p < 0.09$). Non sono state valutate eventuali correlazioni tra QI tot o parziali e terapia antiepilettica in epoca gestazionale perché 9/10 bambini erano stati esposti a CBZ.

La valutazione degli 8 bambini più piccoli, mediante la scala Bayley III, espressa dai punteggi composti medi ottenuti nelle diverse scale della Bayley III, sono stati: 103.1 ± 9.6 per la scala cognitiva, 98.7 ± 12.5 per la scala del linguaggio, 101.2 ± 12.1 per la scala motoria, 104.3 ± 20.9 per la scala socio-emozionale, 86.4 ± 9.3 per il comportamento adattivo. Confrontando i punteggi composti delle 5 scale con alcune variabili materne (monoterapia con CBZ versus altre monoterapie, scolarità ed età materna al momento del parto), è risultata statisticamente significativa solo l'associazione con l'età materna ($p < 0.05$); infatti i nati da donne di età < 30 anni al momento del parto hanno ottenuto un punteggio inferiore nella scala del linguaggio rispetto ai figli di donne di età > 30 anni.

I dati emersi dallo studio documentano uno sviluppo cognitivo e psicomotorio sostanzialmente normale. In ambedue i gruppi, come segnalato in letteratura, si evidenziano casi di deficit verbali selettivi. L'esiguità del campione e la molteplicità dei fattori confondenti non consentono di trarre conclusioni e solo studi prospettici controllati potranno chiarire il ruolo dell'esposizione agli AED. I nostri dati, tuttavia, enfatizzano la necessità di estendere il follow-up dei figli di donne con Epilessia oltre il periodo peri-postnatale per riconoscere precocemente deficit cognitivi anche modesti.

Disturbi Specifici dell'Apprendimento ed Epilessie Idiopatiche

*M. Meloni, *L. Fontanillas, R. Chifari, M. Lodi, M. Viri, A. Romeo*

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

*Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Crema

I Disturbi Specifici di Apprendimento (DSA), quali dislessia, disgrafia e disortografia, discalculia, determinano la compromissione di abilità specifiche non permettendo una completa autosufficienza nell'apprendimento. La prevalenza dei DSA nella popolazione italiana varia dal 2.5 al 3.5% . Alcuni studi hanno evidenziato la coesistenza di DSA ed epilessia focale idiopatica a parossismi centro-temporali (BECTS) e DSA con anomalie EEG localizzate in sede rolandica. Scopo di questo studio è di analizzare pazienti con epilessia idiopatica e DSA associati.

Sono stati selezionati 13 pazienti con DSA (8 F) seguiti per una forma di epilessia idiopatica presso il Centro Regionale per l'Epilessia dell'Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico Milano e presso l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Crema. Di tutti i soggetti partecipanti allo studio sono stati esaminati: la storia clinica, la storia personale e familiare, l'obiettività neurologica, gli EEG critici ed intercritici, la RMN encefalo e le valutazioni neuropsicologiche.

Dei 13 pazienti selezionati 6/13 presentavano una epilessia generalizzata (crisi di assenza, assenze con mioclonie e crisi tonico-cloniche); 4/13 una epilessia focale (con crisi rolandiche o con crisi occipitali); 3/13 crisi focali rolandiche e/o occipitali associate a crisi di assenza o a crisi tonico-cloniche.

Tutti i pazienti presentavano un DSA diagnosticato in età scolare secondo i criteri del DSM IV; in particolare, tutti manifestavano dislessia, 9/13 avevano associata disortografia o disgrafia e 4/13 discalculia. La diagnosi di DSA era stata effettuata dopo l'inizio delle crisi in 11/13 pazienti e prima dell'insorgenza delle crisi in un paziente; in un caso le diagnosi di DSA ed epilessia erano state formulate nello stesso periodo.

Familiarità per epilessia era presente in 8/13; solo un paziente presentava familiarità per DSA.

E' nota in letteratura la presenza di anomalie EEG centro-temporali in pazienti con DSA; esistono inoltre diverse segnalazioni di associazioni tra BECTS e DSA, ed in particolare sono state individuate regioni diverse (parietale o perisilviana di sinistra) implicate rispettivamente nella dislessia e discalculia e nel deficit di linguaggio.

D'altro canto altri studi di neuroimaging effettuati su pazienti con dislessia hanno dimostrato un'alterazione di diverse aree cerebrali (giro superiore temporale di sinistra, giro inferiore frontale di sinistra, insula, talamo e giro fusiforme cerebellare di sinistra).

I nostri dati confermano l'esistenza di una comorbidità tra DSA ed epilessie idiopatiche; diversamente però da quanto segnalato in letteratura, nella nostra casistica abbiamo riscontrato una prevalenza di epilessia generalizzata con crisi di assenza, associata a DSA.

Tale riscontro suggerisce che verosimilmente, nel determinismo di comorbidità tra DSA ed epilessie idiopatiche, esistano da una parte un interessamento di circuiti patogenetici differenti e dall'altra condizioni genetiche comuni in grado di indurre epilessia idiopatica focale e/o generalizzata in bambini con DSA.

Compromissione delle abilità motorie ed epilessia con anomalie epilettiformi focali lateralizzate a destra in età evolutiva

C. Olivito, C. Deodato, E. Di Bella, L. Guerriero, M. Lamberti, M.R. Piperata, M. Briguglio, D.L. Sgro, M. Spanò, G. Tortorella

U.O.C di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "G. Martino"- Messina

L'epilessia in età evolutiva necessita di un approccio multidisciplinare allo scopo di individuare eventuali deficit neuropsicologici e disturbi del linguaggio, comportamentali e motori. Vari studi sono stati pubblicati sulla correlazione patogenetica tra BECTS, una delle forme di epilessia benigna idiopatica di più frequente riscontro in età evolutiva, e disturbi del linguaggio e dell'apprendimento. Sono stati, altresì, riscontrati, in comorbidità, deficit delle abilità motorie, a carico dell'equilibrio, della coordinazione e della motricità fine, in assenza di ritardo cognitivo e paralisi cerebrale.

Scopo del nostro lavoro è di valutare eventuali disfunzioni motorie in un gruppo di bambini affetti da epilessia parziale che, alla scala WISC-R, presentavano una discrepanza significativa tra prove verbali e di performance con un QI totale nella norma.

Il campione è costituito da 7 b/ni (5 m e 2 f) di età compresa tra 8 e 16 anni con epoca di insorgenza del primo episodio critico intorno a 6 anni. Tutti i b/ni sono in atto in trattamento con AED (3 con CBZ, 1 con LEV, 1 con VPA, 1 con CLB, 1 con TPM), in monoterapia, con adeguato controllo della sintomatologia critica. L'esame obiettivo non ha evidenziato segni neurologici maggiori. Le anomalie elettroencefalografiche riscontrate sono a carico dell'emisfero ds, a prevalente localizzazione sulle regioni C-P-T (il quadro EEG non è compatibile con la diagnosi clinica di BECTS). La RMN-Encefalo, negativa nella maggior parte dei pz., ha evidenziato solo in 2 dei b/ni esaminati, rispettivamente lesioni demielinizzanti ed eterotopia corticale. Il campione è stato sottoposto a valutazione cognitiva mediante scala WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) e a valutazione motoria tramite VMI-test (Developmental test of Visual- Motor Integration) e ABC-Movement.

Alla valutazioni cognitive, tutti i pz hanno presentato un livello cognitivo adeguato all'età (punteggio medio del QI totale 88.7),evidenziando una discrepanza significativa tra QI Verbale e QI di Performance, quest'ultimo inferiore in media di 22 punti rispetto a quello Verbale . Nell'ambito delle prove di performance, le prestazioni peggiori sono state riscontrate nell'esecuzione dei compiti "Cifrario" e "Storie figurate" (sub-test che esaminano in maniera specifica la coordinazione visuo-spaziale). Al fine di esaminare in maniera più approfondita le aree risultate maggiormente disfunzionali , i ns soggetti sono stati sottoposti a ABC-Movement e VMI-test. Tutti e 7 i bambini hanno ottenuto all'ABC-Movement un punteggio globale ai limiti inferiori della norma e sei di essi hanno ottenuto un punteggio inferiore al 5° p.le nelle prove che valutavano in maniera specifica le "abilità manuali". Tre bambini su 7, hanno, inoltre, riportato una valutazione inferiore al 15° p.le al VMI-test.

Il riscontro di una discrepanza significativa tra il QI verbale e il QI performance (con il QI p. inferiore al QI v.) in bambini affetti da epilessia parziale le cui anomalie elettroencefalografiche sono localizzate a livello dell'emisfero ds., ci ha spinti a valutarne con maggiore accuratezza le abilità motorie. I risultati ottenuti alle prove testologiche ci consentono di supporre che le anomalie epilettiformi riscontrate possano giocare un ruolo nella compromissione delle abilità motorie, in particolare della capacità di integrazione visuo-motoria e della motricità fine. Il nostro campione, tuttavia, è ancora costituito da un numero ristretto di soggetti, i quali, peraltro, sono tutti in trattamento farmacologico monoterapico, per quanto diversificato. Non è possibile, quindi, escludere del tutto un effetto, anche solo parziale, del trattamento farmacologico antiepilettico

Stato di male focale sensibile alla Piridossina in soggetto con quadro malformativo cerebrale

E. Vanadia, D. Buffa, F. Consolo, D. Manzoni, G. Santangelo, E. Trapolino, F. Vanadia

U.O.C. NPI - ARNAS Ascoli-Civico-Di Cristina Palermo

Gli Autori discutono un caso di stato di male epilettico piridossino-sensibile in un soggetto di 9 mesi con patologia malformativa cerebrale affetto da epilessia focale sintomatica in cui l'EEG è caratterizzato dalla presenza di suppression bursts.

Nel nostro paziente si sono presentate due condizioni cliniche nelle quali è possibile trovare il suddetto quadro elettroencefalografico: la piridossino-dipendenza ed il coma barbiturico.

Obiettivo del lavoro è valutare gli elementi che ci consentono di attribuire il quadro EEG all'una o all'altra delle due condizioni.

Pz L.G. affetto all'età di 9 mesi presso la nostra U.O. per il presentarsi, in corso di rialzo termico, diselettrolitemia ed ipertransaminasemia, di crisi epilettiche esordite come stato di male focale e dimostratesi resistenti alla terapia con Fenobarbital, Ac. Valproico, Diazepam e Tiopentone Sodico. Al contrario la somministrazione di Piridossina (100 mg/die e.v. per 3 gg) ha determinato il controllo delle crisi.

Storia, in II giornata di vita, di crisi convulsive responsive al trattamento con Piridossina.

Esami clinici e strumentali

Valutazione neuroevolutiva: il monitoraggio clinico dal II al IX mese di vita ha evidenziato un ritardo delle acquisizioni posturo-motorie con persistenza di riflessi arcaici e schemi estensori assiali ed agli arti inferiori; gli indici di reattività e di modulazione comportamentale sono inoltre risultati costantemente ipoevocabili; erano presenti spiccati segni di ipereccitabilità. Dolicocefalia.

Ecoencefalografia: lieve dilatazione dei ventricoli laterali, del III e IV ventricolo; emorragia subependimale sin.

TC encefalo: idrocefalo triventricolare; dilatazione della cisterna magna; ipoplasia del corpo calloso; ipoplasia del verme cerebellare.

EEG: onde lente irregolari e polimorfe, sharp-waves, punte e polipunte diffuse di durata variabile, alternate a brevi appiattimenti dell'attività bioelettrica.

Nel nostro paziente affetto da patologia malformativa cerebrale, lo stato di male epilettico si è dimostrato resistente al trattamento farmacologico con AED, rispondendo invece alla somministrazione di Piridossina e.v.

Gli Autori discutono sulla specificità del dato EEGrafico tipo suppression burst in un pz con stato di male epilettico sensibile al trattamento con Piridossina, ma trattato con Tiopentone Sodico in Unità di Terapia Intensiva.

Disturbo selettivo transitorio della funzione visiva durante scariche EEG posteriori: studio neurofisiologico e neuropsicologico in pazienti con sindrome CEC

P. Bonanni¹, M. Gubernale¹, S. Negrin¹, C. Durisotti², P. Garofalo², G. Gobbi³

¹= UOS Epilessia e Neurofisiologia clinica dell'IRCCS "E. Medea" – La Nostra Famiglia, Conegliano (TV)

²= Centro Epilessie, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

³= U.O. Neuropsichiatria infantile Ospedale Maggiore, Bologna

Studio neuro e psicofisiologico per capire l'influenza di scariche EEG occipitali sulla funzione visiva in due pazienti con epilessia e calcificazioni occipitali.

Abbiamo studiato due pazienti con diagnosi di Epilessia e calcificazioni occipitali, che hanno sviluppato encefalopatia epilettica, caratterizzata da crisi intrattabili - di tipo focale (occipitale) e assenze atipiche - e deterioramento cognitivo. L'evoluzione clinica per entrambi è stata in 3 fasi 1) rare crisi all'esordio ben controllate dai farmaci antiepilettici; 2) intervallo libero da crisi; 3) encefalopatia epilettica con declino cognitivo e delle funzioni visive. Entrambi i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio video EEG prolungato a scopo prechirurgico con registrazione delle crisi abituali ed EEG intercritico che documenta in entrambi anomalie parossistiche caratterizzate da lunghe scariche di punta-onda lenta sulle regioni posteriori con diffusione anteriore.

Entrambi i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica e a misurazione dei tempi di reazione successivamente alla comparsa, isolatamente, di un cerchio bianco sullo schermo (VRT) e di uno stimolo uditivo tipo click in cuffia (ART). In particolare, il compito è stato somministrato in modo random sia durante le scariche EEG sia in assenza di anomalie EEG. Gli stimoli utilizzati per i tempi di reazione costituivano inoltre il trigger per ricostruire off line i potenziali evocati visivi (PEV) e acustici a media latenza per le valutare le componenti corticali (ML-PEA).

Per quanto concerne lo studio neuropsicologico entrambi i pazienti mostrano un declino delle funzioni cognitive e deficit delle funzioni visive di tipo gnostico e prassico.

Per quanto concerne lo studio neuro e psicofisiologico, sono stati osservati assenza di risposta, e quindi non percezione dello stimolo visivo, o aumento dei VRTs solo durante scariche EEG. Inoltre i PEV, ricostruiti utilizzando gli stessi stimoli visivi come trigger, mostrano una latenza nettamente ritardata e una morfologia abnorme della P100 con aumento della durata. Questo dato suggerisce che probabilmente vi è una ridotta sincronizzazione dei neuroni che contribuiscono alla generazione della P100. Gli ARTs non mostrano differenza significative nelle due condizioni di anomalie EEG/non anomalie e i ML-PEA mostrano risposte normali.

Con questo studio abbiamo dimostrato che scariche EEG posteriori/diffuse causano un disturbo visivo transitorio. In particolare sembra alterato il meccanismo di processamento dello stimolo visivo. Questo studio dimostra inoltre che il disturbo cognitivo transitorio evidenziato è specifico rispetto alle funzioni neuropsicologiche della regione cerebrale interessata dalle anomalie EEG. Resta da definire, ma è possibile che il deficit visivo di tipo gnostico e prassico e il deterioramento cognitivo presenti nei nostri pazienti sia stato indotto da un interruzione ripetitiva di funzioni neuropsicologiche sostenuta da scariche EEG focali presenti per molti anni

Quindi secondo noi questo studio può essere rilevante per spiegare il declino cognitivo presente in molte encefalopatie epilettiche.

Variabilità clinico - elettroencefalografica in pazienti con malformazione dello sviluppo corticale tipo polimicrogiria bilaterale

M.R. Tedde, A. Errani, B. Bernardi^o, M.C. Scaduto, A. Posar, M. Santucci

Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche - Università di Bologna

^oU.O.S.D. di Neuroradiologia Pediatrica, Dipartimento di Neuroscienze - ASL Bologna

Nella classificazione delle malformazioni dello sviluppo corticale di Barkovich et al. (2005) la polimicrogiria (PMG) rientra nel gruppo III, tra le forme "dovute ad anomala organizzazione corticale (compresa migrazione neuronale tardiva)". Nello stesso schema vengono distinte PMG unilaterali (emisferica e focale) e bilaterali (generalizzata, perisilviana, frontale, fronto-parietale, parasagittale parieto-occipitale, mesiale-occipitale e parietale-laterale). La PMG può avere diversa base eziologica (genetica, acquisita da infezioni o ischemia prenatale, legata a diversi disordini metabolici), e può presentarsi come malformazione isolata o nell'ambito di anomalie congenite multiple. Nelle forme isolate la variabilità clinica è riferibile all'estensione della lesione, al grado di asimmetria tra i due emisferi coinvolti e alla regione maggiormente interessata dal sovvertimento strutturale. I soggetti con PMG possono manifestare diverse combinazioni di segni pseudobulbari, piramidali ed extrapiramidali, ritardo cognitivo, anomalie EEG e crisi epilettiche.

A documentare questa variabilità riportiamo 4 pazienti, con epilessia esordita in età pediatrica che presentano alla RM cerebrale un quadro di PMG bilaterale.

Due pazienti maschi, 9 e 16 aa all'ultima osservazione, mostrano alla RM un quadro di PMG bilaterale asimmetrica interessante i lobi frontali con la regione opercolare e, da un lato, il lobo parietale e temporale. Il primo presenta segni pseudobulbari, emiparesi destra, ritardo mentale lieve, quadro di POCS all'EEG e crisi epilettiche esordite all'età di 3 aa. Il secondo presenta sindrome pseudobulbare, segni piramidali ed extrapiramidali bilaterali asimmetrici, ritardo mentale grave, crisi tipo "assenza" dagli 11 aa con marcata fotosensibilità all'EEG; inoltre all'età di 15 mesi sono comparsi episodi parossistici inquadrabili come "emiplegia alternante".

Due pazienti femmine mostrano alla RM cerebrale una PMG perisilviana bilaterale. La prima, 4 aa, ha un quadro neurologico caratterizzato da emiplegia sinistra, segni pseudobulbari, crisi focali motorie (dai 3 aa circa), all'EEG anomalie epilettiformi in regione centro-temporale destra, marcatamente accentuate dal sonno. La seconda, 20 aa, presenta una sindrome pseudobulbare, crisi focali e crisi di caduta dai 9 aa; l'EEG in veglia e sonno è sprovvisto di anomalie irritative.

I casi riportati sottolineano la variabilità sia clinica (deficit motori, cognitivi ed epilessia) che EEG, in quadri di PMG bilaterale rispettivamente frontale, con estensione asimmetrica ai lobi parietale e temporale e perisilviana, parzialmente sovrapponibili all'imaging. I nostri casi vengono discussi alla luce dei dati di letteratura, in cui vengono riportati alcuni quadri sindromici definiti nell'ambito delle PMG.

Correlazione tra la topografia dei parossismi intercritici e l'evoluzione clinica nell'epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali: uno studio retrospettivo

D.M. Simula, C. Bonu, A.F. Salis, M. Tondi, S. Casellato

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari

L'epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali è una sindrome epilettica le cui caratteristiche di "benignità" sono ancora argomento di discussione, soprattutto per quel che concerne l'evoluzione di alcuni deficit neuropsicologici che possono caratterizzarne "la fase attiva".

Numerosi contributi scientifici suggeriscono la possibilità di una correlazione in particolare tra gli aspetti "quantitativi" delle punte intercritiche (ad es., ESES) e l'innesto di disturbi neuropsicologici.

Obiettivo del nostro studio è dimostrare che esiste una correlazione non solo quantitativa ma anche topografica tra le anomalie parossistiche intercritiche e l'evoluzione clinica dell'epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali.

Studio retrospettivo su un campione di 136 pazienti, afferiti c/o il "Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia" della Clinica di Neuropsichiatria Infantile dell'AOU di Sassari, affetti da epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali o presentanti solo il tratto elettroencefalografico del tipico dipolo elettrico della sindrome epilettica in questione.

Sembrerebbe emergere una correlazione diretta tra la localizzazione dei parossismi sulle aree centrali e l'evoluzione in ESES, così come tra la localizzazione prevalente sulle aree temporali e la più elevata frequenza delle crisi cliniche.

Infine la presenza di un particolare aspetto morfologico dei parossismi elettrici intercritici potrebbe dover indurre il terapeuta ad escludere la presenza di un mioclono negativo.

Lo studio dimostra che nell'epilessia focale idiopatica a punte centro-temporali esiste una correlazione tra la sede delle anomalie elettroencefalografiche intercritiche e l'evoluzione del quadro clinico, neuropsicologico, ed elettroencefalografico.

L'aspetto vantaggioso nella pratica clinica potrebbe essere la programmazione di un follow-up accurato ed organizzato sulla base delle caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche del singolo paziente.

Manifestazioni epilettiche associate ad ipomelanosi di Ito: analisi di due casi

I. Mantellassi, A. Bonuccelli, A. Orsini, I. Sammartino, G. Taddeucci

Sezione di Neuropediatria, Clinica Pediatrica 1, Università di Pisa

Si discute del corretto inquadramento nella sindrome neurocutanea Ipomelanosi di Ito (HI) di 2 pazienti giunti alla nostra osservazione dal 2003 al 2009 per crisi epilettiche.

Caso n°1.M.A. nata a termine con parto cesareo per sofferenza fetale.A 2 anni: 1° crisi convulsiva generalizzata, con febbre, durante morbillo.A 5 e 6 anni:crisi parziale complessa. Giunge alla nostra osservazione a 8 anni (2003), per il persistere degli episodi critici. Ad 11 anni:manifestazioni psicotiche allucinatorie.

Caso n°2.C.L. nato a termine con parto eutocico, da gravidanza normo decorsa. Tre convulsioni febbrili semplici (TC 39°C) entro i 3 anni; a 7 anni (TC 38,5 °C) crisi convulsiva generalizzata. Giunge alla nostra osservazione, a 13 anni e 9 mesi (dicembre 2006) dopo un'altra crisi con T38,3° C.

Entrambi sono stati sottoposti a: es.obiettivo generale,esame neurologico, esami ematici,indagini per errori congeniti del metabolismo; cariotipo su linfociti; EEG in veglia e sonno; RMN encefalo. Follow-up: 7 anni per il n°1 e 1 anno e 4 mesi per il n°2.

Caso n°1 E.O.: angioma piano a livello del rachide cervicale, stria lineare di ipopigmentazione in sede toracica mediana anteriore,ipopigmentazione a vortice in regione dorsale mediana posteriore; strie di ipopigmentazione a livello della superficie mediale degli arti superiori e inferiori;scoliosi e dismetria agli arti inferiori. Esame neurologico nella norma. Ritardo mentale medio-grave (WISC-R:QI di 47), disturbo del linguaggio espressivo e ricettivo, difficoltà di apprendimento e tratti ossessivi e psicotici della personalità. Indagini per errori congeniti del metabolismo: negative. Cariotipo: 46, XX.EEG: anomalie aspecifiche focali in regione temporo-parietale dx e parieto-occipitale sx con talora sincronizzazione. RMN encefalo: modesto ampliamento degli spazi liquorali ventricolari.

Caso n° 2.E.O.: strie di ipopigmentazione sulla superficie interna di arti superiori e inferiori e lungo la linea alba; 8 piccole macchie caffè-latte (<15mm). Sviluppo psico-fisico nella norma. Esame neurologico nella norma. Cariotipo: 46 XY.EEG nel sonno: anomalie elettriche focali di lieve-media entità in regione temporo-centrale destra ed occipitale sinistra, con tendenza alla generalizzazione. RMN encefalo: ndn.

Le anomalie cutanee, più caratteristiche nel caso n°1, suggeriscono l'ipotesi di HI, la cui diagnosi ad oggi risulta essenzialmente clinica. In tutti e due i casi sono presenti zone di ipopigmentazione cutanea che seguono le linee di Blascko. Sono presenti inoltre altri segni e sintomi appartenenti al fenotipo dell'HI: alterazioni scheletriche (scoliosi e dismetria arti inferiori), ritardo mentale,manifestazioni psicotiche nel caso n°1; alterazioni EEG e manifestazioni epilettiche in entrambi.

L'HI è un disordine neurocutaneo multisistemico caratterizzato da presenza di aree di depigmentazione lungo le linee di Blascko. Il fenotipo classico è molto variabile da un mero interessamento cutaneo ad un coinvolgimento di altri organi e apparati. In letteratura nel 33-94% dei casi si associano complicanze neurologiche: crisi epilettiche nel 53% dei casi,ritardo mentale nel 66%, manifestazioni psicotiche nel 2-10%.

Sono state descritte anomalie cromosomiche, in metà dei casi ma non è stato evidenziato un marker specifico. Si ritiene che HI sia una manifestazione fenotipica di mosaicismo cromosomico (triso- mie:8,13,14,18,11; traslocazioni e delezioni, traslocazioni bilanciate X-autosoma; delezioni e duplicazioni di autosomi:7,12,13,14,15,18; frammenti ad anello del cr.X soprannumerario) per lo più evidenziabile su cute. Sarebbero utili quindi, analisi citogenetiche su coltura di melanociti o cheratinociti.

Le crisi ipermotorie in età pediatrica: descrizione di due casi

M. Spanò, G. Pustorino, C. Olivito, G. Di Rosa, D.L. Sgro, V. Cigala, G. Cardile, A. Saporoso, R. Urbano*, S. Circo*, L. Zizzo*, A. Dell'Era*, A.N. Polito*, P.L. Marzocco*, G. Tortorella*

U.O.C. di NPI- A.O.U. "G. Martino"- Messina

* U.O.C. di NPI- A.O.U. "OO.RR."- Foggia

Le crisi ipermotorie sono caratterizzate da complessi movimenti che interessano soprattutto i segmenti prossimali degli arti e del tronco; mimano movimenti normali, ma sono afinalistici ed acontestuali e possono essere associati ad alterazione della coscienza. Sono le tipiche manifestazioni dell'E del lobo F. Sono state descritte, tuttavia, anche crisi ipermotorie a partenza T o insulare. Le crisi ipermotorie sono state descritte prevalentemente in pz adulti, mentre i dati in età evolutiva sono esigui.

Descriviamo due b.ne con crisi ipermotorie e con manifestazioni elettrocliniche peculiari per età d'esordio e decorso clinico.

Caso 1: F, 8 aa. A 3 aa, in iperpiressia, stato soporoso per circa 24 h. In seguito n.d.r. fino ai 7 aa, epoca in cui inizia a lamentare cefalea seguita da crisi rotatoria verso dx con estensione laterale del braccio dx, della durata di circa 15 sec. Tali episodi si intensificano in frequenza (20-30 /d) sia in veglia che in sonno. RMN cerebrale normale. EEG standard ed in sonno con "attività theta diffusa e complessi P-O in regione C-P-O sn". Persistenza della sintomatologia critica nonostante diversi tentativi terapeutici (CBZ, OXC, LEV, CNZ, CLB). L'utilizzo del TPM comporta una netta riduzione in frequenza delle crisi sino al silenzio critico per un mese, per poi ripresentarsi solo in sonno e con una semeiologia diversa (risveglio improvviso, sensazione di paura, sollevamento dell'AS dx e successivo clapping associato a flessione degli AAII); focus intercritico in F sn. Nuova recrudescenza della sintomatologia critica dopo alcuni mm, con ripresa degli e.c. di tipo rotatorio, a partenza post-C sn, come documentato dalla video-EEG.

Caso 2: F, 2 aa. Familiarità per E. Esordio critico a 16 mm con sporadiche crisi morfeiche generalizzate caratterizzate da staring, bavage, p.d.c. e scosse T-C-G; dubbio esordio focale (twitching buccale sn). EEG intercritico inizialmente nella norma. RMN encefalo con lieve ectasia corno post VL sn. Nonostante tp con VPA e clor-de-metil-DZP, si osserva un intensificarsi degli e.c., presenti soprattutto in veglia, pluriquotidiani, registrati con video-EEG. Quest'ultima ci mostra la ricorrenza di e.c. caratterizzati da iniziale arresto motorio con staring e parziale perdita di contatto, seguiti da fugace deviazione a dx del capo, movimenti di protrusione della lingua e fenomeni motori complessi variamente associati (clapping, apertura e chiusura ritmica della mano sn, ecc). Tali episodi si correlano a punte ritmiche, reclutanti, in F sn e ritmi a 4-5 Hz sulle restanti regioni, della durata di 60-70 sec. Sono, inoltre, presenti numerose P e complessi OA-OL in F sn in fase intercritica. Si ottiene la libertà da crisi con l'associazione Pb-CBZ.

I casi da noi descritti allungano la lista, ancora limitata, di crisi ipermotorie con esordio in età evolutiva, in una delle due pz particolarmente precoce (al di sotto dei 2 anni). Le crisi ipermotorie sono spesso interpretate erroneamente come pseudocrisi. L'EEG intercritico può essere normale e anche nella registrazione critica a volte l'attività epilettiforme può essere mascherata da quella muscolare. È, pertanto, sempre necessaria effettuare una video-EEG prolungata, non solo per operare una corretta D.D., ma anche per una precisa individuazione del focus elettrico. Quest'ultimo è, nella gran parte dei casi, localizzato in F, ma sono stati descritti anche foci T o insulari. A tal proposito, mentre nella pz 2 è confermato il ruolo preminente delle regioni F, la pz 1 presenta una variabilità elettroclinica caratterizzata da crisi ipermotorie di tipo rotatorio, con focus post-C sn, che si alternano a crisi con fenomeni motori complessi tipo clapping, con focus F-C sn. Ciò, oltre a complicare l'inquadramento diagnostico, potrebbe essere alla base della scarsa responsività della pz ai comuni AED.

Sindrome di Sturge-Weber senza angioma faciale: descrizione di 3 casi

¹L. Siri, ²L. Giordano, ³L. Tassi, ³M. Cossu, ¹M.G. Baglietto

¹Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile, U.O Neuropsichiatria Infantile, Istituto G.Gaslini Genova

²Divisione di Neuropsichiatria Infantile Spedali Civili Brescia

³Centro C. Munari per la Chirurgia dell'Epilessia, AO Niguarda, Milano

La Sindrome di Sturge-Weber (SWS) è un disordine neurocutaneo caratterizzato da un angioma rosso-vinoso congenito unilaterale coinvolgente il territorio di innervazione della prima branca del trigemino, angiomatosi leptomeningeale ipsilaterale all'angioma faciale associata a calcificazioni occipitali, crisi epilettiche focali, ritardo mentale di grado variabile, emiparesi e emianopsia omonima controlaterale alla lesione cerebrale e talvolta glaucoma.

In particolare l'angiomatosi encefalofaciale si classifica in tre tipi:

- tipo I (forma classica): presenti angioma faciale e leptomeningeo, talvolta glaucoma;
- tipo II: presente solo angioma faciale;
- tipo III: presente solo angioma leptomeningeo;

Descriviamo 3 casi di SWS tipo III per ribadire l'opportunità di ipotizzare, in diagnosi differenziale con altre patologie (ad es. Sindrome Celiachia-Epilessia-Calcificazioni), questa forma "atipica" di facomatosi in pazienti con quadro clinico e neuroradiologico compatibile, anche in assenza del classico marker cutaneo.

Descriviamo 3 pazienti una femmina di 9 anni (Caso A), un maschio di 19 anni (Caso B), un maschio di 11 anni (Caso C) studiati mediante registrazioni EEG critiche e intercritiche e neuroimmagini (TC e RM con Mdc).

Tutti 3 casi presentano crisi focali con esordio variabile tra i 3 mesi e i 10 anni, un caso (Caso C) presenta anche crisi secondariamente generalizzate in sonno.

2 casi (Caso B e C) presentano attacchi emicranici.

Nessun caso presenta segni cutanei e/o glaucoma.

I 3 pazienti hanno presentato uno sviluppo psicomotorio regolare e al momento della valutazione un Q.I nei limiti della norma.

I 3 pazienti presentano un esame neurologico normale in assenza di segni lesionali focali.

Le neuroimmagini hanno evidenziato in tutti 3 casi calcificazioni giriformi parieto-occipitali unilaterali, enhancement leptomeningeo e atrofia corticale omolaterale.

In tutti i casi è stata esclusa la celiachia mediante controlli EMA e TTG e nel Caso C, in cui vi era familiarità positiva per celiachia nel padre, anche mediante biopsia digiunale.

I 3 pazienti presentano un quadro clinico, elettroencefalografico e neuroradiologico compatibile con SWS senza angioma faciale.

In accordo con i dati della letteratura, i pazienti descritti non presentano deficit cognitivo, emiparesi né glaucoma, come invece viene descritto per la forma classica con angioma faciale.

I 3 casi risultano invece caratterizzati da un'epilessia focale resistente alla terapia, in merito alla quale può essere considerato un eventuale approccio neurochirurgico.

Bibliografia

- 1- "Occipital leptomeningeal angiomatosis without facial angioma. Could it be considered a variant of Sturge-Weber syndrome?" Rev. Neurol.2000 May 1-15; 30/9: 837-41 Martinez-Bermejo A. et al.
- 2- "Sturge-Weber without facial nevus" *Pediatr.Neurol* 2000 May; 22/5:400-2 Aydin A. et al.
- 3- "Encephalofacial angiomatosis sparing the occipital lobe and without facial nevus: on the spectrum of Sturge-Weber syndrome variants?" *J.Child. Neurol* 2003; 18; 35
- 4- "Sturge-Weber syndrome without port-wine facial nevus. Report of 2 cases studied by TC" *Childs Brain* 1983; 10 (6): 387-92. Abrosetto et al.
- 5- "Sturge-Weber disease without facial nevus" *J.Neurosurg Sci.*1989 Apr-Jun;33 (2):215-8
- 6- "Sturge Weber Syndrome without facial nevus" *Neuropediatrics* 26 (1995) 220-222 I. Pascual Castroviejo et al.
- 7- "Sturge-Weber syndrome: study of 40 patients" *Pediatr Neurol* 1993 Jul-Aug; 9(4): 283-8 Pascual-Castroviejo I et al.

Levetiracetam (lev) e indici di funzionalità epatica: nessun problema?

M. Broli, F. Provini, I. Naldi, F. Bisulli, F. Pittau, L. Licchetta, C. Stipa, B. Mostacci, C. Sama, R. Riva, A. Baruzzi, P. Tinuper*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

* Dipartimento Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna

La maggior parte dei farmaci antiepilettici (FAE) viene metabolizzata dal fegato. Tra i nuovi antiepilettici, invece, il LEV è consigliato anche in pazienti con epatopatia, grazie all'assenza di un metabolismo epatico. E' segnalato un unico caso di epatite fulminante in corso di terapia con LEV. Riportiamo il caso di una paziente senza patologie epatiche in cui la somministrazione del LEV ha coinciso con un aumento delle Gamma Glutamil Transpeptidasi (γ GT).

Donna di 58 anni, con familiarità positiva per epilessia, senza antecedenti di rilievo, né per patologie epatiche né per abuso etilico. A 50 anni ha presentato il primo episodio critico ed ha iniziato terapia con carbamazepina (CBZ) a 800 mg/die. A distanza di qualche mese, in seguito ad un secondo episodio critico analogo al precedente, la CBZ viene sostituita con Acido Valproico (VPA), 1000 mg/die, che la paziente ha assunto con completo controllo delle crisi fino all'età di 56 anni, quando è giunta alla nostra osservazione. Poiché riferiva la presenza di tremore posturale e d'azione, oltre ad un aumento ponderale di circa 10 kg, il VPA viene sostituito con LEV 1500 mg/die. Al momento della sostituzione la paziente non assumeva altre terapie e gli esami ematochimici di routine erano nella norma.

La paziente ha iniziato la terapia con LEV nell'aprile 2007. Dopo 4 mesi dall'inizio della terapia con LEV (1500 mg/die), si è riscontrato un aumentato livello di γ GT, 157 U/L (range 5-36). Nei controlli successivi a distanza, rispettivamente di 1, 2 e 6 mesi dal primo i livelli di γ GT si sono mantenuti rispettivamente di 103, 105 e 115 U/L in assenza di modificazioni terapeutiche. Gli altri indici di funzionalità epatica (GPT e GOT), pur rimanendo nella normalità, hanno presentato un modesto aumento rispetto ai valori precedenti l'inizio della terapia con LEV: GPT da 10 a 27 U/I (range <31); GOT da 20 a 33 (range <32). Nel dicembre 2007, a 8 mesi dall'inizio della terapia con LEV, è stata effettuata una ecografia epatica e delle vie biliari, risultata negativa. Il dosaggio dei marcatori di autoimmunità usualmente associati a malattie colestatiche, sono risultati anch'essi nella norma. Alla luce di tali esami una consulenza epatologica ha consigliato la sospensione del farmaco che, pertanto, è stato sostituito con lamotrigina (200 mg/die). Nell'arco di 2 mesi, si è assistito ad una graduale e progressiva riduzione delle γ GT (ultimo controllo: febbraio 2009, γ GT 53 U/L).

E' noto che il metabolismo del LEV non dipende dal citocromo epatico P-450 e che il farmaco viene escreto per via renale; per questo motivo i dati della letteratura indicano il LEV come di prima scelta in pazienti con patologie epatiche o sottoposti a trapianto di fegato. Il caso descritto mostra, in realtà, un effetto diretto del LEV sugli indici di colestasi (correlato temporalmente con l'inizio della terapia e nettamente migliorato al momento della sospensione) e un lieve effetto su GPT e GOT. In particolare, l'aumento relativo delle GPT più significativo rispetto a quello delle GOT, è un indice di "danno" cellulare selettivo nei confronti dell'epatocita. I dati attualmente a nostra disposizione ci permettono tuttavia di escludere una chiara epatotossicità del farmaco. Non escludiamo la somministrazione di LEV in pazienti con alterazioni epatiche ma consigliamo un attento monitoraggio dei parametri laboratoristici durante il trattamento.

Levetiracetam endovena in età pediatrica: sicurezza e tollerabilità'

E Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi

Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione G.SALESI, SOD Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale contro l'Epilessia Infantile

Levetiracetam (LEV) è un farmaco che si è dimostrato efficace in vari tipi di crisi epilettiche, sia parziali che generalizzate. Recentemente è stata approvata una formulazione endovenosa per pazienti che non siano in grado di assumere temporaneamente levetiracetam per via orale. L'esperienza sull'uso di LEV negli stati di male epilettici convulsivi e non è ancora limitata e soprattutto sono pochi i dati in letteratura sull'efficacia, sicurezza e tollerabilità di LEV e.v. in età pediatrica.

Riportare la nostra esperienza sulla sicurezza e tollerabilità di levetiracetam usato per via endovenosa in un gruppo di bambini con crisi subentranti o stati di male affetti da epilessie di varia eziologia.

Materiali e metodi: analisi di pazienti pervenuti presso la nostra unità per crisi subentranti o stati di male refrattari, trattati con infusione endovenosa di LEV alla dose di 35-50 mg/kg/die, diviso in 2 boli da 15 minuti per due giorni con successivo passaggio a una dose di mantenimento di 50-60 mg/Kg/die per o.s.. Le dosi di LEV sono state scelte sulla base di altre esperienze, pubblicate in letteratura, prevalentemente in pazienti adulti.

Sono stati valutati 8 pazienti (5 M, 3 F) di età compresa tra 4-13 anni (età media 8,2 anni).

Quattro pazienti presentavano stato di male elettrico in sonno, due stato di male epilettico convulsivo refrattario di sospetta natura autoimmune e due crisi pluriquotidiane rispettivamente secondarie a meningoencefalite batterica e a neoplasia cerebrale operata.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamento farmacologico con farmaci di vecchia e nuova generazione senza efficacia.

Durante e dopo l'infusione e.v. di LEV nessun paziente ha manifestato effetti collaterali.

Il dosaggio del farmaco eseguito dopo 24 ore dalla somministrazione è risultato in range terapeutico.

Al follow-up a breve termine i quattro pazienti con stato di male elettrico in sonno, tra questi un paziente con diagnosi di Landau- Kleffner, hanno presentato un miglioramento del quadro elettroencefalografico. Tale miglioramento è rimasto invariato in 2 pazienti su 3 ad un follow-up maggiore di 6 mesi.

Negli altri 4 pazienti non si evidenziava un franco miglioramento del quadro elettro-clinico.

La somministrazione di LEV e.v. è stata ben tollerata da tutti i pazienti, nessuno ha infatti riportato effetti collaterali. Il farmaco ha mostrato un'ottima maneggevolezza permettendo una titolazione rapida nei range terapeutici e un'assente interazione con le restanti terapie antiepilettiche e non in atto.

L'esiguo numero, la disomogeneità dei pazienti e il breve follow-up per molti di loro non ci permettono una valutazione riguardo la reale efficacia terapeutica a lungo termine del farmaco, seppure esso sembri, nei casi riportati, essere più valido negli stati di male elettrici.

Mioclono corticale post anossico

S. Musho Ilbeh, M. Simonetto, D. Stokelj, M. Mazzucco, M. Tomaselli, G. Pizzolato, F. Monti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale e Neuroscienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Trieste

Si definisce come mioclono un movimento involontario simile ad un sussulto, improvviso, breve, che può coinvolgere gli arti, il viso, il tronco, senza perdita di coscienza (Fahn et al., 1986) e che può essere determinato da una contrazione muscolare (mioclono positivo) o da un'interruzione dell'attività muscolare (mioclono negativo). In base al presunto meccanismo fisiopatologico sottostante si possono identificare 3 sottogruppi di mioclono: corticale, sottocorticale e spinale (Shibasaki H., 2000). Dal punto di vista eziologico se ne distinguono 4 principali tipologie: fisiologico, essenziale, epilettico e sintomatico. In quest'ultima categoria rientra il mioclono corticale post-anossico (sindrome di Lance-Adams) la cui incidenza non è stata chiaramente definita ma in letteratura sono stati riportati fino ad oggi circa 125 casi. Non esiste un trattamento standardizzato di questo tipo di mioclono: acido valproico, clonazepam, piracetam ed altri farmaci si sono dimostrati solo parzialmente efficaci.

Descriviamo un caso di mioclono corticale post-anossico trattato con successo con Levetiracetam.

Donna di 45 anni, affetta da lieve ipertensione arteriosa essenziale non corretta farmacologicamente, ricoverata in reparto di Anestesia e Rianimazione (UTI) per un arresto cardio-respiratorio extraospedaliero con riscontro di fibrillazione ventricolare trattata con manovre di rianimazione avanzata. La paziente è stata sottoposta a protocollo di ipotermia terapeutica, iniziata a circa 1.5 ore dall'ACR, per 24 ore (sedazione con Midazolam, curarizzazione, infusione di cristalloidi a 4°C fino al raggiungimento di temperatura corporea di 32°C da mantenere per 24 ore, quindi riscaldamento fino a 37°C alla velocità di 0.2-0.4 °C/h).

E' stata sottoposta, come dal protocollo seguito nel nostro ospedale, a registrazione PESS ed EEG all'inizio, durante ed alla fine del periodo di ipotermia; tutte le registrazioni EEG (prima, durante e dopo l'ipotermia) evidenziavano una marcata riduzione dell'attività bioelettrica cerebrale senza evidenza di attività epilettiforme.

Dopo cinque giorni di degenza in UTI, con sospensione graduale della sedazione e ripresa del normale stato di coscienza senza apparenti deficit neurologici focali, è comparso un mioclono spontaneo (coinvolgente i 4 arti ed il tronco) che si esacerbava dopo stimolazione tatto-dolorifica della paziente. E' stato eseguito uno studio elettrofisiologico del caso tramite video-EEG, PESS, analisi back averaging, analisi elettromiografica. In particolare all'EEG si evidenziava un'attività epilettiforme sub continua. La somministrazione di un bolo di 5 mg di diazepam riduceva per poco tempo l'attività sia clinica che EEGrafica.

E' stato quindi introdotto in terapia Levetiracetam al dosaggio di 500 mg x 2/die. La risposta a tale trattamento è stata ottima con pronta e completa scomparsa del mioclono già dal secondo giorno di terapia.

A quattro giorni dall'inizio del mioclono è stata ripetuta una registrazione video-EEG che confermava la scomparsa di tutti i fenomeni clinici ed elettrici.

La paziente è stata infine rivalutata clinicamente a distanza di circa 2 mesi dall'inizio del trattamento con levetiracetam e non ha più ripresentato episodi analoghi.

Il caso da noi descritto, in linea con quanto pubblicato, conferma le buone proprietà antimiocloniche di LEV nel trattamento del mioclono corticale post-anossico (Polesin et al., 2006; Striano et al., 2005; Lim et al., 2005; Schauer et al., 2002; Krauss et al., 2001). E' comunque indispensabile confermare tale risultato terapeutico con un follow-up a lungo termine.

Effetti del Levetiracetam ev. sulle anomalie EEG, in bambini affetti da Epilessia benigna a punte centro temporali (BECTS) di nuova diagnosi. Un fattore predittivo della risposta clinica?

C. Nocerino, R.M. Cuomo, A. Gargiulo, N. Savarese, C. Ascolese, O. Cozzolino, V. Todisco, M. Sannino, R. Balestrieri, M. R. Imperato, G. Schettino

UOC Neurologia “Ospedale San Leonardo” ASL NA 5, Castellammare di Stabia (Na)

Studiare le modifiche indotte dalla somministrazione di Levetiracetam(LEV) ev. sull'attività parossistica EEG in pazienti affetti da Epilessia a punte centro temporali (BECTS) di nuova diagnosi.

Riportiamo tre casi clinici di pazienti affetti da BECTS di nuova diagnosi ,in cui abbiamo somministrato LEV ev. durante monitoraggio EEG, allo scopo di valutare le modifiche dell'attività parossistica.

La somministrazione di LEV ev. ha determinato una sensibile riduzione dell'ampiezza e della frequenza di scarica delle anomalie parossistiche presenti agli EEG dei tre pazienti. Sulla base di tali risultati, i tre pazienti sono stati messi in trattamento di profilassi con LEV per os., alle dosi di 20- 30 mg./kg. Al follow-up (di oltre sei mesi) i tre pazienti sono liberi da crisi e gli EEG confermano la buona risposta iniziale al trattamento.

Gli effetti sulle anomalie EEG determinati da LEV somministrato ev. durante monitoraggio EEG, in pazienti di nuova diagnosi affetti da BECTS, potrebbe rappresentare un fattore predittivo di efficacia clinica. La nostra osservazione conferma oltre l'efficacia anche la buona tollerabilità del LEV confermando i dati presenti in letteratura.

Parole chiave: Epilessia- EEG- LEV- BECTS.

Effetto di Levetiracetam endovena sulle anomalie epilettiformi intercritiche in pazienti con epilessia parziale

C. Varrasi, M. Mula, G. Strigaro, P. Prandi, F. Monaco, R. Cantello

Centro per la cura delle Epilessie, Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Novara

Levetiracetam (LEV) è un antiepilettico di seconda generazione che è disponibile anche per via endovenosa; possiede una buona efficacia, con inizio d'azione rapido e bassa incidenza di gravi effetti indesiderati. Scopo di questo lavoro è valutare la sua azione sulle anomalie epilettiformi intercritiche (AEI) quando somministrato per via endovenosa.

In un gruppo di pazienti con epilessia parziale di nuova diagnosi, drug-free, sono state valutate le registrazioni video-EEG al baseline e dopo minimo 48 ore dalla somministrazione di LEV endovena. Per ogni registrazione di 30 minuti venivano valutati i seguenti parametri: numero totale e durata totale in secondi delle AEI, sede e lateralizzazione.

Sono stati valutati 10 pazienti con epilessia parziale sintomatica (5 a genesi vascolare, 3 neoplastica e 2 atrofica), età (range 57-84), 6 femmine. In tutti i pazienti LEV veniva somministrato al dosaggio di 1000 mg/die. La terapia si è dimostrata ben tollerata in tutti i casi senza effetti collaterali e con pieno controllo critico. Nella maggioranza dei pazienti abbiamo osservato una riduzione di almeno il 50% delle AEI in termini di numero totale e conseguentemente di durata totale. In alcuni casi si è osservata una riduzione dell'area di registrazione delle AEI.

La terapia con LEV endovena si è dimostrata ben tollerata ed efficace nella riduzione delle AEI.

Valutazione dell'efficacia del Levetiracetam nello Stato Epilettico in pazienti sottoposti a monitoraggio EEG continuo

P. Pulitano, F. Randi, A. Nardella, S. Pro, O. Mecarelli

Sapienza Università di Roma, Dipartimento Scienze Neurologiche - UOC Neurofisiopatologia – Azienda Policlinico Umberto 1°

La disponibilità di nuovi AEDs in formulazione endovenosa riveste particolare interesse in relazione a situazioni acute ad alto rischio come lo Stato Epilettico (SE), con elevata incidenza e mortalità.

Nonostante non esista ancora l'indicazione specifica per l'utilizzo del LEV per questa situazione, esso è stato inserito in diverse Raccomandazioni come farmaco adatto per il trattamento dello SE refrattario. Il profilo farmacocinetico lineare con minimo legame proteico, scarsa interazione con altri farmaci e assenza di metabolismo epatico, fanno del LEV un farmaco particolarmente indicato nei pazienti ricoverati presso i reparti di Terapia Intensiva, spesso sottoposti a multiterapia, anziani o con comorbidità per patologie epatiche, e che necessitano pertanto, anche in corso di SE, di un trattamento efficace ma che non ne pregiudichi il delicato equilibrio metabolico.

Scopo del nostro studio in aperto ed osservazionale è stato quello di valutare l'efficacia del LEV in pazienti in SE ricoverati presso i Reparti di Terapia Intensiva del nostro ospedale e sottoposti a monitoraggio EEG continuo.

Sono stati considerati 15 pazienti (6 maschi e 9 femmine) con SE (5 SENC e 10 SEC) d'età compresa tra 22 e 86 anni, ricoverati presso Reparti di Terapia Intensiva del Policlinico Umberto I, sottoposti a monitoraggio EEG durante il trattamento con LEV ev a dosaggi compresi tra 1500 e 4500/die. Dei 15 pz considerati 5 erano affetti da ictus emorragico, 4 da ictus ischemico, 3 da encefalopatia anossica, 3 da encefalopatia infettiva.

13 pazienti sono stati trattati con LEV (1 bolo 1500-3000 mg + eventuale successivo bolo 500-1500 mg) come primo farmaco AE. In 2 di questi (1 SEC, 1 SENC) si assisteva alla risoluzione dello SE (in entrambi i casi dopo secondo bolo), sia dal punto di vista clinico che EEG. Dei restanti 11 in 5 pz si assisteva alla regressione della componente clinica, con persistenza però di un pattern EEG critico anche dopo il secondo bolo di LEV (si rendeva pertanto necessario un secondo o terzo AE). Negli altri 6 pazienti il bolo di LEV non ha risolto né il quadro clinico né quello EEG, rendendosi sempre necessario un 2° o 3° AE.

I 2 casi di SE refrattario (entrambi SENC), già trattati con benzodiazepine e fenitoina non hanno risposto al successivo trattamento con LEV.

Pur tenendo conto della gravità e dell'etiologia organica degli SE considerati (notoriamente di più difficile gestione) le nostre osservazioni evidenziano una parziale efficacia del LEV, che si manifesta soprattutto nel controllo della componente clinica. La nostra esperienza sottolinea quindi l'importanza del monitoraggio elettroencefalografico continuo nella gestione di questo tipo di pazienti, in quanto in alcuni casi la risposta clinica rappresenta solo una parziale manifestazione di efficacia del farmaco, nascondendo in realtà una incompleta remissione dello stato morboso, rappresentato dalla persistenza dell'attività elettrocorticale patologica. Per dimostrare la validità della somministrazione del LEV nello SE sono necessari ulteriori studi che prendano in considerazione casistiche più ampie e di diversa etiologia, con modalità di somministrazione e dosaggi diversi.

Monoterapia e politerapia con levetiracetam in epilessia: relazione dose- efficacia e variabili di risposta

D. Perini, C. Pecori, R. Galli, M. Guida, C. Pizzanelli, A. Iudice

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

Obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'esistenza o meno di una efficacia dose-correlata alla terapia con levetiracetam (LEV) in pazienti con epilessia. Obiettivi secondari sono stati la valutazione delle variazioni della risposta terapeutica in relazione ad alcune caratteristiche della popolazione in studio, come tipo di sindrome epilettica, positività delle neuroimaging, presenza di anomalie EEG, assunzione del farmaco in mono o politerapia.

Abbiamo analizzato retrospettivamente la popolazione di pazienti afferenti al Centro Regionale per la Diagnosi e la Terapia dell'Epilessia dell'Università di Pisa, che assumono LEV sia in mono- che politerapia. Sono stati inclusi nello studio 118 pazienti con epilessia che assumevano LEV da almeno due anni. I dati rilevati nel corso dello studio sono stati sottoposti ad analisi statistica mediante test del Chi-quadro e test t di Student. Per la determinazione della significatività statistica dei risultati è stato considerato un livello di $p < 0.05$.

Nei pazienti esaminati (53% femmine, 47% maschi, età media 47 anni) 99 (83,28%) presentavano una epilessia focale e 19 (16,2%) una epilessia generalizzata. In 68 pazienti (57,6%) è stata evidenziata una positività alle neuroimaging (sclerosi ippocampale, encefalopatia vascolare, encefalopatia perinatale, neoplasie cerebrali), ed alterazioni EEG di tipo epilettiforme in 50 casi (42,3%). LEV era assunto in monoterapia da 17 pazienti (14,4%), ed in politerapia da 101 pazienti (85,6%), ad una posologia media di 2.254 mg/die. La dose giornaliera media di LEV è risultata di 1.852 mg (DS=679.2) in monoterapia e di 2.321 mg (DS=763) in add-on ($p=0.019$). Sono risultati completamente liberi da crisi (seizure free) 38 pazienti (32,2%), con una riduzione di almeno il 50% della frequenza critica dopo LEV (responders) 31 pazienti (26,2%), e 49 pazienti (41,6%) non responders. Una differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra dose media del farmaco nei pazienti seizure free (2.000 mg/die; DS=762,2) e dose media di LEV nei non responders (2.346,3 mg/die; DS=708) ($p < 0.05$). Una efficacia terapeutica soddisfacente (seizure free+ responders) è stata evidenziata nel 68% dei pazienti con epilessia generalizzata, e nel 55,7% dei pazienti con epilessia focale ($p=0.89$ - differenza non significativa). Nessuna differenza significativa ($p=0.71$) nella efficacia della terapia con LEV è emersa nel confronto dei pazienti con alterazioni alle neuroimaging (seizure free+responders=61%) e quelli con neuroimaging normale (seizure free+responders=54%), così come tra i pazienti con anomalie EEG (seizure free+responders=66%) e con EEG normale (seizure free+responders=53%) ($p=0.5$).

Un controllo soddisfacente della frequenza delle crisi a seguito di terapia con LEV (alla dose media di 2.000 mg/die) è stata evidenziata nel 58,4% dei pazienti, la maggiorparte dei quali assume il farmaco in politerapia (85,6%). In questa popolazione non è emersa una chiara correlazione tra incrementi della posologia giornaliera di LEV ed un corrispettivo aumento della efficacia terapeutica, a differenza di quanto evidenziato nei trials clinici pivotali. Le maggiori percentuali di risposta favorevole alla terapia sono state rilevate nei pazienti con sindromi generalizzate, forme sintomatiche, e con anomalie EEG.

Efficacia del Levetiracetam nell'epilessia frontale notturna farmaco resistente

A. Garifoli, G. Vitale, E. Bruno, V. Sofia, M. Zappia

Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi di Catania

L'epilessia notturna del lobo frontale (NFLE) è caratterizzata da arousal parossitici, crisi ipermotorie-iperkinetiche, "nocturnal wanderings" ed eventi motori minori. In accordo con i dati della letteratura, la carbamazepina, in monoterapia o in politerapia con altri farmaci antiepilettici (AED), rappresenta il farmaco di scelta nei pazienti affetti NFLE risultando efficace nel ridurre la frequenza e la complessità delle crisi in circa 2/3 dei pazienti.

Il levetiracetam (LEV) è un farmaco di nuova generazione la cui efficacia è stata dimostrata nell'epilessia con crisi parziali mediante studi randomizzati controllati. Abbiamo valutato l'efficacia del LEV in tre pazienti con diagnosi NFLE, resistente ai comuni AED.

Sono stati valutati 3 pazienti maschi, di 21, 29 e 69 aa, con familiarità negativa per epilessia e diagnosi di NFLE (criteri ILAE, 1989). resistente ai comuni AED (carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato) anche in associazione politerapica. Gli episodi critici, prevalentemente notturni, riportati dai pazienti, erano caratterizzati principalmente da irrequietezza motoria agli arti inferiori, movimenti di rotazione e sfregamento del tronco ed apparenti risvegli con movimenti bruschi ed improvvisi, della durata di 20-30 secondi. Le crisi si presentavano con una frequenza da plurimensile a pluriquotidiana, prevalentemente durante il sonno pomeridiano o notturno. I pazienti lamentavano anche frequenti risvegli con frammentazione e scarsa qualità del sonno notturno con astenia e sonnolenza diurna. Tutti sono stati sottoposti a EEG in veglia, RMN encefalica e Video-PSG notturna, che hanno confermato la diagnosi di NFLE, prima e dopo trattamento con LEV. Il LEV è stato somministrato alla dose giornaliera di 1000 -2000 mg/die in aggiunta ai farmaci già in uso e il follow-up è stato di circa un anno.

Lo studio VPSG, prima dell'inizio della terapia con LEV, ha messo in evidenza numerose manifestazioni critiche, di durata variabile dal punto di vista clinico, coinvolgenti gli arti superiori ed inferiori e caratterizzati da comportamenti motori complessi quali movimenti ipercinetici agli arti inferiori, bilaterali e asimmetrici, tipo "pedalage", movimenti ritmici di abduzione e adduzione "a forbice", movimenti di elevazione simmetrica degli arti superiori in posizione semiflesse, movimenti di strisciamento e sfregamento corporeo "a rettile" in posizione prona e movimenti di sollevamento e basculamento del tronco associato a emissione di suoni gutturali. Dopo circa 15 giorni dall'introduzione del LEV in add-on agli altri farmaci, già assunti dai pazienti, è stato progressivamente evidenziato un compenso clinico che è stato confermato, a distanza di qualche mese, da successive registrazioni VPSG, le quali hanno messo in evidenza la drastica riduzione, fino alla loro scomparsa in un caso, degli episodi critici riportati dai pazienti durante la notte. Non si sono manifestati effetti collaterali dovuti all'introduzione del LEV. I pazienti hanno riportato anche una migliore qualità del sonno notturno.

Il LEV si è dimostrato "drammaticamente" efficace e potrebbe quindi rappresentare una valida alternativa agli altri AED usati per l'epilessia frontale notturna. Il carattere osservazionale del presente studio impone una verifica in casistiche più ampie con studi controllati per confermarne l'efficacia e indicarlo come terapia, in monoterapia o add-on, in pazienti con epilessia frontale notturna.

Zonisamide in add-on in pazienti con epilessia farmacoresistente: preliminare di efficacia e tollerabilità

M. Pagliuca, V. Manzo, V. Andreone, M. Ripa, S. Vitolo, C. Florio

U.O.C. di Neurologia, A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

La zonisamide è un farmaco antiepilettico derivato della sulfonamide. È impiegato in terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali e secondariamente generalizzate, e delle convulsioni miocloniche. Il meccanismo d'azione della zonisamide (ZNS) non è ancora chiaro, ma sembra che stabilizzi la membrana delle cellule neuronali bloccando i canali del sodio a dipendenza di voltaggio e i canali del calcio di tipo T. Riportiamo la nostra esperienza con ZNS in terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia farmacoresistente.

Sono stati studiati 10 pazienti con epilessia farmacoresistente (6 M e 4 F) di età compresa tra 22 e 76 anni (media 44.8 anni), affetti da epilessia (criptogenetica e sintomatica in eguale percentuale) con crisi sia generalizzate che parziali trattate in add-on con Zonisamide a dosi comprese tra 400 e 25 mg/die (dose media 232 mg/die). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico, esame elettroencefalografico, indagine RMN o TAC encefalica e controlli dei principali parametri ematochimici. Il periodo di osservazione è compreso tra i 6 e i 12 mesi.

Hanno risposto alla terapia con zonisamide in add-on 5 pazienti pari alla metà del campione complessivo: remissione parziale delle crisi in 4 pazienti (40% del campione) con riduzione delle crisi superiore al 50% in 1 paziente e superiore al 75% in 2 pazienti; un paziente con crisi giornaliere presentava un significativo numero di giorni libero da crisi. Un paziente aveva la remissione completa delle crisi. Non hanno risposto alla terapia 5 pazienti, pari al 50% del campione complessivo.

Hanno lamentato effetti collaterali 2 pazienti (20%) e solo in un caso hanno determinato drop-out. Non sono state osservate alterazioni degli esami di laboratorio.

Nella nostra esperienza la zonisamide in add-on si è dimostrato un farmaco di buona efficacia in pazienti farmaco resistenti e ben tollerato.

Zonisamide, peso corporeo e aspetti comportamentali

A. Piazzini, K. Turner, V. Chiesa, A. Vignoli, E. Gardella, F. La Briola, R. Canger, M.P. Canevini

Centro Regionale per l'Epilessia, A.O. San Paolo, Università degli Studi di Milano

Obiettivo del presente lavoro è valutare se esista un possibile calo ponderale associato all'assunzione della Zonisamide (ZNS), come farmaco add-on, nei pazienti (pz) con Epilessia (E) focale e valutare se il possibile dimagrimento possa essere associato a modificazioni del tono dell'umore, dell'ansia e della qualità della vita.

15 pz con E focale, in cura presso il Centro Regionale per l'Epilessia, A.O. San Paolo, sono stati pesati e valutati con un questionario sulle abitudini alimentari, con un questionario per la valutazione dell'ansia, della depressione e con un questionario sulla Qualità della Vita prima di assumere la ZNS, come farmaco add-on, e 3 mesi dopo, a livello terapeutico raggiunto.

I criteri di inclusione comprendevano: età: 18-55 anni, scolarità: ≥ 8 anni, un livello intellettuale normale, una diagnosi di E focale (secondo i criteri dell' International League Against Epilepsy -ILAE-); presenza di farmacoresistenza (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

Sono stati esclusi pz con una storia pregressa di patologia psichiatrica, che assumevano altri farmaci oltre agli AEDs, che presentavano patologie degenerative a carico del SNC. La valutazione psicodiagnostica comprendeva: Matrici Progressive Colorate di Raven (livello intellettuale non verbale), CNAQ (Council of Nutrition Appetite Questionnaire, questionario sulle abitudini alimentari); Questionario Stai (ansia), Questionario QIDS-SR16 (tono dell'umore) e EPI-qol (qualità della vita).

Non è emerso un dimagrimento statisticamente significativo ($p > 0.05$).

La frequenza delle crisi si è ridotta lievemente (pre: $M=9.43$ vs post: $M=5.56$).

Inoltre, si è verificata una lieve riduzione dello stato ansioso (pre: $M=49.40$ vs post: $M=42.80$).

Il gruppo di pz non obesi con ZNS come farmaco add-on non ha mostrato un calo ponderale statisticamente significativo.

Questi risultati vanno confermati in un campione più ampio, prima di renderli definitivi.

Efficacia e tollerabilità della zonisamide in add-on nel trattamento dell'epilessia secondaria a neoplasia cerebrale

M. Maschio, L. Dinapoli, B. Jandolo*

Centro per la cura dell'epilessia tumorale ad indirizzo medico, Dipartimento di Neuroscienze e patologia cervico facciale, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" Roma

La zonisamide (ZNS) è un farmaco antiepilettico ad ampio spettro d'azione nelle epilessie pediatriche e dell'adulto che ha dimostrato una buona efficacia nel controllo delle crisi in add-on. Gli effetti collaterali descritti in letteratura (perdita di peso, sonnolenza) sembrano diminuire lungo il corso dell'assunzione o con un'a titolazione meno rapida. Attualmente, in letteratura, non vengono riportati casi di pazienti con epilessia secondaria a tumore cerebrale farmaco-resistente che abbiano assunto ZNS. Al fine di verificare l'efficacia e la tollerabilità di ZNS in add-on in pazienti affetti da epilessia tumorale abbiamo studiato 6 pazienti politrattati farmaco-resistenti dei quali presentiamo qui i risultati preliminari.

Abbiamo reclutato 6 pazienti (5 M e 1 F) affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale che erano già in politerapia con altri farmaci antiepilettici e che presentavano uno scarso controllo delle crisi. Le istologie erano: 2 astrocitomi di basso grado, 1 oligoastrocitoma di basso grado, 1 oligoastrocitoma anaplastico e 2 gliomatosi cerebrali. Tre pazienti presentavano crisi parziali semplici con secondaria generalizzazione, 1 aveva crisi parziali complesse con secondaria generalizzazione, 1 aveva crisi parziali semplici e 1 crisi parziali complesse. Tre pazienti erano in chemioterapia durante il trattamento con ZNS.

La media del numero delle crisi nell'ultimo mese prima dell'introduzione di ZNS era di 27.3 crisi/mese. La durata media del follow up è stata di 8 mesi (min 1 mese max 18). Zonisamide è stata inserita come da scheda tecnica con titolazione a 6 settimane raggiungendo un dosaggio medio di 283.3 mg/die, range 100-400 mg/die. All'ultimo follow up disponibile la media delle crisi era 8.8/mese. Due pazienti hanno sospeso il farmaco a causa di effetti collaterali. Non sono stati rilevati altri effetti collaterali.

I dati preliminari sull'utilizzo di ZNS in add-on in pazienti affetti da epilessia secondaria a tumore cerebrale indicano che tale farmaco può rappresentare una valida alternativa in add-on in questa particolare popolazione di pazienti, sia per quanto riguarda il controllo delle crisi sia per la scarsa comparsa di effetti collaterali. Tuttavia, per esprimere conclusioni più definite è necessario un ampliamento della casistica.

Terapia add-on con zonisamide in pazienti farmacoresistenti: efficacia e tollerabilità

B. Frassine, P. Accorsi[^], F. Beccaria*, C. Cortesi#, J. Galli[^], P. Martelli[^], M. Meloni[°], L. Perego[°], A. Romeo[°], G. Savino#, F. Teutonico#, P. Veggiotti#, G. Capovilla**

* Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale C. Poma - Mantova

[^] Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, CRE Brescia

[°] Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico- Milano

Divisione NPI, IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino - Pavia

Tra i farmaci antiepilettici di nuova generazione utilizzati in pazienti farmacoresistenti, la Zonisamide (ZNS) è divenuta recentemente disponibile anche in Italia. Lo scopo dello studio è riportare i dati di efficacia e tollerabilità di ZNS all'interno di una popolazione di pazienti affetti da epilessia farmacoresistente.

Lo studio ha riguardato retrospettivamente pazienti afferenti a 4 diversi Centri di epilettologia infantile (Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano, Ospedale C. Poma di Mantova, Spedali Civili di Brescia e IRCCS C. Mondino di Pavia). La presenza di epilessia farmacoresistente, di terapia con Zonisamide in add-on ed un follow-up di almeno 1 anno sono stati scelti come criteri di inclusione. Per ciascun paziente sono stati rivisti i seguenti parametri: diagnosi sindromica dell'epilessia, sesso, età, tipo di crisi, loro frequenza prima e dopo l'utilizzo di ZNS, modificazioni elettroencefalografiche (frequenza delle anomalie infracliniche e/o diffusione secondaria delle stesse), dose pro kg di Zonisamide ed effetti collaterali.

I criteri di inclusione stabiliti ci hanno consentito di reclutare 48 pazienti, 27 maschi e 21 femmine, seguiti in follow-up per un minimo di 14 mesi e un periodo massimo per 5 anni (media 22 mesi). L'età media del campione è di 13 anni e 6 mesi (range 1 anno e 10 mesi-45 anni). Il 35,41% dei pazienti considerati (17) è affetto da epilessia focale sintomatica; per il 22,91% dei pazienti (11) è stata posta diagnosi di encefalopatia epilettica, per una percentuale pari al 16,66% (8) di sclerosi tuberosa. Dei restanti pazienti 2 sono affetti da sindrome di Dravet (4,16%), 2 da encefalopatia mioclonica epilettica precoce, 2 da epilessia mioclonica progressiva, 2 da sindrome di Lennox Gastaut, 1 da stato di male in encefalopatie non progressive (pari al 2,08%), 1 da epilessia con crisi mioclonico astatiche, 1 da epilessia generalizzata criptogenica. Per 1 paziente la diagnosi sindromica non è definita. Spasmi, crisi toniche, crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi miocloniche, assenze, crisi focali e crisi focali secondariamente generalizzate sono i tipi di crisi riscontrati all'interno della nostra popolazione. Una riduzione di oltre il 50% delle crisi si è verificata in 18 pazienti (37,5%), per 3 pazienti affetti rispettivamente da encefalopatia epilettica di ndd, sclerosi tuberosa ed epilessia generalizzata sintomatica si è ottenuta una completa risoluzione delle crisi (spasmi). Spasmi, crisi toniche e crisi tonico-cloniche generalizzate sono i tipi di crisi che maggiormente hanno risposto a ZNS. Il quadro EEG è migliorato in 13 pazienti, per 11 di questi si è osservato anche un corrispondente miglioramento clinico. Considerando la variabile eziologia nella nostra casistica i pazienti affetti da sclerosi tuberosa hanno presentato la migliore risposta al farmaco. La dose di Zonisamide somministrata è compresa tra 1,25 e 8 mg/kg/die; per 3 pazienti si è ricorso alla sospensione del farmaco per comparsa di effetti collaterali.

Nella casistica da noi presentata Zonisamide si è mostrato un farmaco ben tollerato, con una bassa percentuale di effetti collaterali. Per 21 dei 48 pazienti (56% della popolazione da noi studiata) il farmaco si è mostrato efficace riducendo in modo significativo la frequenza delle crisi, in particolare per alcuni tipi di crisi ad eziologia definita. L'effetto di zonisamide sembra essere meno significativo sul quadro elettroencefalografico. E' auspicabile, considerando l'eterogeneità del campione studiato, l'avvento di ulteriori osservazioni che rendano possibile identificare per quali, tra i pazienti farmacoresistenti, sia maggiormente prevedibile una buona risposta a Zonisamide come terapia add-on.

Zonisamide in "add-on" nelle epilessie focali farmacoresistenti: analisi di una casistica di 20 pazienti

E. Cesnik, V.C. Monetti°, E. Fallica°, E. Antiga^, V. Govoni*, F. Preda**

*Clinica Neurologica, °U.Odi Neurologia, ^U.O.di Medicina Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Anna di Ferrara

Zonisamide (ZNS) è un farmaco antiepilettico (AED) di nuova generazione ben tollerato e con più meccanismi d'azione agendo attraverso un blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e dei canali del calcio di tipo T, un'inibizione dell'eccitazione glutammato-mediata e un potenziamento dell'inibizione GABA-mediata. Questo fornisce un ampio spettro d'azione con possibilità d'impiego sia nelle epilessie focali sia generalizzate.

Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità di ZNS come farmaco add-on in una casistica di pazienti con epilessia focale farmacoresistente, seguiti c/o l'Ambulatorio di Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'U.O. di Neurologia di Ferrara.

Dal database dell'Ambulatorio dedicato alla Diagnosi e Cura dell'Epilessia, abbiamo selezionato tutti i soggetti seguiti per epilessia focale trattati con ZNS in add-on da almeno 6 mesi. Sono stati raccolti i dati anagrafici, quelli relativi alla storia dell'epilessia (durata ed eziologia), e degli AEDs assunti. Per la terapia con ZNS si è focalizzata l'attenzione sulla posologia, sulla durata del trattamento e sulle motivazioni che hanno indotto la scelta del farmaco. Nel follow-up clinico dei pazienti si sono verificati l'efficacia clinica del trattamento intesa come modificazione della frequenza e intensità delle crisi attraverso l'analisi del "diario delle crisi" e dell'impatto sulla qualità della vita, attraverso la somministrazione del modello EQ-5D di "Health questionnaire". La tollerabilità al farmaco è stata valutata attraverso la sistematica raccolta degli effetti collaterali.

Sono stati analizzati i dati di 20 pazienti (età media 47.7 anni; 10M/10 F) affetti da epilessia focale farmacoresistente, con storia media di epilessia di 26.6 anni ed eziologia nota nel 70% dei casi (14/20). Tutti i soggetti erano in politerapia e avevano in precedenza tentato almeno due AEDs tradizionali associati tra loro o a uno dei nuovi farmaci. ZNS rappresentava in 12/20 pz (60% dei casi) il terzo farmaco e in 5/20 il quarto; mentre per 3/20 costituiva il secondo farmaco. La posologia media era di 300 mg/die. Nella maggioranza dei casi ZNS era stato scelto per non ottimale controllo delle crisi, per il tipo di metabolismo o per le minori interazioni con altri farmaci. Nelle 8 settimane antecedenti l'inizio di terapia con ZNS la frequenza media delle crisi, calcolata sulla base del "diario crisi", era di 6.2 crisi/mese e dopo un periodo di 6 mesi di terapia si osservava un decremento medio di crisi di circa il 30% (4.2 crisi/mese). Dall'analisi dei "Health questionnaire", nel 60% dei pazienti (12/20) era riportato un miglioramento della qualità di vita, attribuita alla riduzione della frequenza delle crisi e/o della loro intensità e durata. Per quanto concerne la tollerabilità, ZNS è stato ben tollerato dal 30% dei soggetti (6/20); il 50% (10/20) ha presentato transitori e modesti effetti collaterali, per lo più nelle prime fasi di trattamento; nel rimanente 20% dei casi (4/20) gli effetti collaterali lamentati avevano maggior durata e intensità (epigastralgie: 1 caso, rallentamento ideativo: 1 caso, disturbi minzionali: 2 casi). In una circostanza si è resa necessaria la sospensione del farmaco (disturbi minzionali da nefrolitiasi).

Benché si tratti di una casistica di ridotte dimensioni e selezionata per casi di sola farmacoresistenza sembra evidente la discreta efficacia clinica di ZNS in add-on sia nelle forme sintomatiche sia criptogenetiche. Si conferma inoltre il buon profilo di tollerabilità che rende ZNS una valida alternativa terapeutica.

Efficacia clinica ed EEG della Zonisamide nell'Epilessia mioclono-astatica

I. Chillotti, D. Simula*, M. Scioni, M. Asunis, F. Madeddu, S. Casellato*, D. Pruna

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Cagliari, *Università degli Studi di Sassari

La zonisamide (ZNS) è un nuovo farmaco antiepilettico approvato in Italia come trattamento aggiuntivo nelle epilessie focali (EF) refrattarie degli adulti (1). Diversi studi hanno documentato la sua efficacia e la sua buona tollerabilità anche nelle E generalizzate (EG) dell'adulto, nelle EF e EG della popolazione pediatrica e nelle encefalopatie epilettiche (2,3). Presentiamo la nostra esperienza sull'uso della ZNS in add-on in tre bambini con epilessia mioclono-astatica (EMA) farmacoresistente.

Abbiamo studiato tre pazienti con EMA farmacoresistente (età 3-7 anni). La ZNS è stata introdotta in add-on alla dose di 1 mg/kg/d con un dosaggio massimo di 6,8 mg/kg/d. La risposta al farmaco è stata valutata su criteri clinici (frequenza e tipologia degli episodi critici) ed EEG (attività di fondo, frequenza e morfologia degli elementi parossistici). Il follow-up è stato di 2-24 mesi. Tutti e tre i pz sono tuttora in terapia con la ZNS.

I pz studiati hanno riportato una riduzione significativa della frequenza crisi dopo l'introduzione della ZNS. Il pz.1, con un follow-up di 24 mesi, ha presentato una maggiore risposta nella fase di introduzione del farmaco, rimanendo libero da crisi per un mese. La risposta alla ZNS in seguito si è parzialmente ridotta rimanendo comunque significativa (attualmente =50%), con una progressiva riduzione delle mioclonie parcellari e massive e delle crisi TCG. Il pz.2 al follow-up di 4 mesi ha riportato una risposta crescente con la titolazione del farmaco (attualmente riduzione del 50%) con una corrispondente scomparsa delle mioclonie parcellari, delle mioclonie prossimali e delle crisi mioclono-astatiche. La pz.3 è libera da crisi dall'introduzione dello ZNS (follow-up 2 mesi). Nei tre soggetti si è inoltre riscontrata all'EEG una riduzione delle anomalie parossistiche. Il pz 2 ha presentato una modesta diminuzione dell'appetito. Nei pz sono inoltre migliorate le performances attentive e relazionali.

Benché in letteratura sia descritta l'efficacia della ZNS non solo sulle E ma anche nelle E indeterminate e nelle sindromi specifiche, la casistica del suo utilizzo in pz affetti da EMA è ridotta. Yagi K. ha comprovato l'efficacia della ZNS su un pz (4) mentre nell'esperienza riportata da Coppola G. et al. (5) si è segnalata una riduzione significativa degli episodi critici in due pz su tre. Nella nostra esperienza l'introduzione della ZNS in add-on in di tre bambini con EMA farmacoresistente ha determinato una riduzione significativa delle crisi con una contemporanea riduzione degli elementi parossistici all'EEG, dimostrando inoltre una buona tollerabilità al follow-up. Questi risultati preliminari, che vanno confermati con una più ampia ed omogenea casistica, potrebbero suggerire l'utilizzo della ZNS in una fase iniziale della EMA prima dell'evoluzione verso una marcata farmacoresistenza.

Bibliografia

1. S.J. Wroe et al. Log-term safety and efficacy of zonisamide in patient with refractory partial onnet epilepsy. Acta Neurol Scand 2008; 118: 87-93.
2. S.Shinnar et al. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. European Journal of paediatric neurology: 13(2009)3-9.
3. S.Ohtahara. Zonisamide in the management of epilepsy- Japanese experience. Epilepsy Research 68S (2006) S25-S33.
4. Yagi K. Overview of Japanese experience-controlled and uncontrolled trials. Seizure. 2004 Dec;13 Suppl 1:S11-15; discussion S16.
5. Coppola G et al. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study. Epilepsy Res. 2009 Feb;83(2-3):112-6. Epub 2008 Dec 10.

Efficacia dell'oxcarbazepina in add-on e funzioni cognitive: presentazione di un caso clinico

G.G. Salerno, I. Leo, A. Errani, C. Garone, V. Marchiani, E. Franzoni

UO Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna

L'epilessia in età evolutiva può comportare una compromissione degli apprendimenti e della sfera emotivo-comportamentale dei bambini. I fattori responsabili riconosciuti sono attualmente molteplici: la frequenza e la durata delle crisi epilettiche, le anomalie EEG, la terapia antiepilettica.

In particolare è ormai noto come i farmaci antiepilettici di vecchia generazione possano essere responsabili di importanti effetti sullo sviluppo psicomotorio del bambino, sul comportamento e sulle funzioni cognitive quali attenzione, concentrazione, memoria e tempi di reazione.

Sebbene questi effetti siano spesso compensati dall'efficacia terapeutica dei farmaci, molti bambini affetti da epilessia parziale con o senza secondaria generalizzazione possono presentare difficoltà nell'ambito dell'apprendimento scolastico e delle interazioni psicosociali.

Gli studi neuropsicologici avviati per valutare l'impairment sulle funzioni cognitive dell'Oxcarbazepina(OXC) hanno mostrato da subito un migliore profilo di tollerabilità del farmaco rispetto ai farmaci antiepilettici di vecchia generazione e soprattutto rispetto al farmaco di derivazione, la carbamazepina.

In alcuni pazienti si è dunque osservato un miglioramento dell'attenzione e delle performance cognitive, ma ci sono pochi studi clinici su tali effetti dell'oxcarbazepina nella popolazione infantile.

Presentiamo il caso clinico di un bambino di 10 anni affetto da epilessia parziale secondariamente generalizzata idiopatica che ha presentato un rapido miglioramento dopo l'inserimento dell'oxcarbazepina in add-on all'etosuccimide non solo dal punto di vista clinico ed elettroencefalografico ma anche cognitivo-comportamentale.

Bibliografia

1. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl 4:21-9. Review.
2. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, Vanacore N, Romolo FS, Di Piero V, Lenzi GL, Accornero N. Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. *Ann Pharmacother*. 2004 Nov;38(11):1816-22. Epub 2004 Sep 14.

Impatto dei polimorfismi genetici del cyp3a sui livelli plasmatici di carbamazepina

M. Viana¹, L. Magliulo^{2,3}, M.G. Scordo³, S. Fallarini², C. Varrasi¹, M.L. Dahl³, M. Mula¹, R. Cantello¹, G. Lombardi², F. Monaco¹

¹Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

²Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

³Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Farmacologia Clinica, Università di Uppsala, Svezia

Ricerca finanziata dalla Regione Piemonte (Ricerca Sanitaria Finalizzata 2008).

La carbamazepina (CBZ) viene considerata il farmaco antiepilettico di scelta nella terapia delle crisi parziali e tonico-cloniche. Le caratteristiche farmacocinetiche della CBZ sono complesse e sono influenzate dalla sua limitata idrosolubilità e dalla capacità di generare metaboliti attivi attraverso il sistema ossidativo del citocromo P450 (CYP). Gli isoenzimi CYP3A4/3A5 sono i principali responsabili della biotrasformazione della CBZ. L'esistenza nella popolazione di polimorfismi genetici per questo enzima, unitamente alla possibilità di interazioni farmacologiche con altri farmaci, substrato di CYP3A, rende la risposta individuale alla terapia con CBZ altamente variabile. Inoltre, in circa il 10% dei pazienti, la comparsa di effetti collaterali rende necessaria la sospensione del farmaco. Scopo del presente studio è valutare l'impatto dei polimorfismi genetici del CYP3A sui livelli plasmatici di CBZ.

Sono stati arruolati 29 pazienti affetti da epilessia parziale ed in terapia con CBZ allo steady-state. Previo loro consenso informato è stato effettuato un prelievo di sangue periferico, su cui è stata effettuata la genotipizzazione per CYP3A4 (*1B, *3, *4) e CYP3A5 (*2,*3,*6) e la valutazione dei livelli plasmatici di CBZ. Per ciascun paziente sono stati anche raccolti i dati anagrafico-biometrici, l'abitudine al fumo, la presenza di comorbidità, l'assunzione di qualsiasi terapia concomitante ed i parametri di efficacia e tollerabilità alla CBZ.

Un paziente (3%) è risultato eterozigote per CYP3A4*1B, e 16 pazienti (53%) erano portatori di almeno un allele CYP3A5*1, mentre nessun paziente portatore delle varianti alleliche CYP3A4*3, CYP3A4*4, CYP3A5*2, CYP3A5*6. Nei soggetti portatori di CYP3A5*1 la concentrazione plasmatica media (range), corretta per la dose e il peso corporeo (C/D), è risultata inferiore (anche se non statisticamente significativa) rispetto ai soggetti omozigoti *3/*3 [0,68 (0,47-1,48) vs 0,95 (0,50-1,34)].

I polimorfismi genetici del CYP3A4 hanno mostrato una frequenza molto bassa (3%) nella popolazione analizzata, in accordo con i dati di letteratura sulle popolazioni caucasiche. L'enzima CYP3A5 sembra giocare un ruolo nel metabolismo della CBZ, dal momento che nei soggetti, portatori di almeno un allele wild-type (CYP3A5*1), che quindi esprimono l'enzima, la concentrazione plasmatica del farmaco è risultata inferiore rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele mutato (CYP3A5*3/*3).

Valproatemia in un gruppo di bambini trattati con depakin microsfere successivamente a depakin soluzione

E. Tozzi Alleva, A. Di Fonzo, P. Aloisi, M. Laus**, C. D'Egidio**, A. Verrotti***

UO di Neuropsichiatria infantile Università L'Aquila – UO di Neurofisiopatologia *ASL L'Aquila
Clinica Pediatrica** Università Chieti

Il valproato è un AED a largo spettro, efficace in molte sindromi epilettiche e generalmente ben tollerato. Per questa ragione, è diventato il trattamento AED di prima linea in molte forme di epilessia in adulti e bambini.

Il farmaco è stato introdotto per la prima volta nel 1967 in forma di compresse e, da allora, si sono susseguite con regolarità nuove formulazioni che ne hanno reso l'uso sempre più facile. Le formulazioni in soluzione e sciroppo sono formulazioni a rilascio immediato e, in quanto tale, vengono assorbite ed eliminate rapidamente. Negli ultimi anni è stata studiata una nuova formulazione di acido valproico, al fine di migliorare il trattamento. La formulazione consiste in un granulato di 'microsfere' a rilascio modificato, che può essere somministrato con alimenti semisolidi come marmellata o yogurt. Le microsfere (Depakine Chronosphere) sono sfere di dimensioni omogenee (circa 300µm) contenenti un terzo di valproato (in forma di miscela 1:2 dell'acido libero e del sale sodico) in una matrice lipidica di papaina solida 33% e di bennato di glicerolo 35%, prodotte mediante un processo di prilling. Il prilling determina l'esclusione di goccioline di miscela allo stato liquido attraverso piccoli fori uniformi alla sommità di una torre. Le goccioline solidificano in caduta libera e quindi mantengono dimensioni omogenee e forma sferica. Le sfere risultanti hanno un diametro medio compreso tra 320 ed 340µm. Questi piccoli granuli possono quindi essere mescolati agli alimenti e deglutiti con facilità. Non sono stati effettuati studi che abbiano valutato la possibile differenza dei dosaggi sierici di acido valproico in pazienti che sono passati dalla terapia con Depakin soluzione a Depakin microsfere.

Abbiamo reclutato 22 bambini (12 maschi, 10 femmine), di età compresa tra 3.0 e 11.7 anni (età media: 6.9 ± 6.6), già in trattamento con Depakin soluzione in monoterapia, che successivamente, hanno assunto Depakin microsfere (granulato a rilascio modificato) mantenendo la stessa posologia. In tale campione abbiamo valutato la valproatemia durante l'assunzione della soluzione e dopo un periodo variabile tra 3 e 4 settimane dalla somministrazione delle microsfere.

Il valore medio della valproatemia durante l'assunzione del Depakin soluzione era 69.80 ± 25.70 pg/ml. Dopo un periodo variabile tra 3 e 4 settimane dall'assunzione di Depakin microsfere i livelli della valproatemia sono risultati pari a 77.19 ± 34.99 pg/ml, senza differenza statisticamente significativa tra le 2 formulazioni di Depakin.

Oggi la formulazione del valproato in microgranuli incapsulati ed a rilascio modificato offre un dosaggio flessibile e semplicità d'uso. Costituisce inoltre un significativo passo avanti nell'ottimizzazione dell'accettabilità del farmaco antiepilettico.

E' di semplice utilizzo anche quando da una formulazione in soluzione si passa a una formulazione con microgranuli. Infatti i livelli plasmatici di acido valproico, nei pazienti trattati con le due formulazioni sono risultati moderatamente differenti.

Stato di male refrattario in pazienti con Sindrome di Panayiotopoulos: efficacia del VPA endovenoso

F. La Briola, A. Vignoli, E. Zambrelli, V. Chiesa, M. Savini, E. Gardella, R. Canger, M.P. Canevini

Centro Epilessia, AO San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano

La Sindrome di Panayiotopoulos è una delle sindromi epilettiche idiopatiche dell'età evolutiva di più frequente riscontro nella pratica clinica. È caratterizzata dall'occorrenza di crisi, spesso prolungate, con sintomi prevalentemente autonomici. L'età di esordio è compresa fra 1 e 14 anni, ma nella maggior parte dei casi fra i 3 e i 6 anni. La semiologia critica è costituita prevalentemente da manifestazioni autonome (nausea, vomito, pallore, cianosi), con un grado variabile di compromissione della coscienza; nella maggior parte dei casi, fanno seguito deviazione laterale del capo e degli occhi e, più raramente secondaria generalizzazione. La durata delle crisi è in genere limitata a pochi minuti, ma in un numero rilevante di casi le crisi sono prolungate (30 minuti) o si manifestano come uno stato di male.

L'EEG rileva spesso anomalie multifocali, a tipo punta onda lenta, che possono riscontrarsi in aree diverse a seconda della registrazione nello stesso bambino. Le descrizioni degli EEG ictali sono poche e sono costituite da attività lenta ritmica, talora frammista a ritmi rapidi o a punte di piccola ampiezza, ad origine dalle regioni posteriori con successiva diffusione.

Descriviamo le caratteristiche cliniche e EEG di due bambini con S. di Panayiotopoulos, presentatisi alla nostra osservazione per stato di male refrattario alla terapia con diazepam. In entrambi i casi la somministrazione di acido valproico (VPA) endovena (bolo e.v. di 15 mg/Kg, poi infusione 1-2 mg/kg/ora per 24 ore) ha condotto ad una immediata sospensione dell'attività critica EEG e a una ripresa della coscienza.

Caso 1. G.S., M, 11 aa: giunge alla nostra osservazione all'età di 7 aa per la comparsa di crisi parziali subentranti, in sonno, caratterizzate da deviazione di capo e occhi, seguite da clonie all'emisoma sx; all'EEG si evidenziano anomalie temporo-occipitali dx. Il trattamento con VPA e.v. determina la completa risoluzione delle crisi. Gli EEG negli anni successivi evidenziavano P-O e PPO posteriori bilaterali, quelli più recenti presentano sporadiche anomalie F-C bilaterali. Attualmente in terapia con VPA 800 mg/die. RMN encefalo e ob.neurologica nella norma; presenta un disturbo specifico del linguaggio e dell'apprendimento.

Caso 2. M.P., M, 10 aa: a 4 aa primo episodio critico prolungato (ca 1h) al risveglio, caratterizzato da nausea, vomito, breve fase di ipertono seguita da ipotonia, alterazione del contatto e sguardo fisso. L'EEG evidenzia PO occipitali dx. Dopo 4 mesi secondo episodio al risveglio, analogo al precedente, accompagnato da cefalea. Un anno dopo, terzo episodio caratterizzato da cefalea, perdita di coscienza, pallore e ipotono. Riferiti episodi a semeiologia visiva (lucine colorate) all'addormentamento. A 9 aa presenta uno stato di male occipitale, caratterizzato da alterazione del contatto, deviazione dello sguardo verso dx e automatismi oro-alimentari; trattato con benzodiazepine senza efficacia, si somministra VPA ev ottenendo la progressiva risoluzione della sintomatologia critica e netta riduzione delle anomalie all'EEG. Attualmente in terapia con VPA 800 mg/die. RMN encefalo e ob.neurologica nella norma.

Nei nostri pazienti con Sindrome di Panayiotopoulos la somministrazione endovenosa di VPA è risultata rapidamente efficace nel controllo dello stato di male refrattario alle benzodiazepine. A nostro avviso, l'utilizzo di questa formulazione deve essere presa in considerazione, in alternativa alla fenitoina, nei pazienti in età pediatrica con forme di epilessia idiopatica, in quanto più maneggevole, sicura e con scarsi effetti collaterali dal punto di vista cardiorespiratorio. Questa suggestione deve essere tuttavia avvalorata da ulteriori studi.

Risultati preliminari dell'utilizzo di rufinamide in add-on su un campione di soggetti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut

G. Pustorino, M. Spanò, V. Cigala, M. Lamberti, V. Di Bella, C. Olivito, A. Dell'Era*, D.L. Sgro, G. Tortorella*

U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile- A.O.U. Policlinico Universitario "G. Martino"- Messina

* U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile- A.O.U. "Ospedali Riuniti"- Foggia

La SLG è una sindrome epilettica catastrofica caratterizzata da P-OL all'EEG, crisi polimorfe e deficit cognitivo. Pochi farmaci, ad oggi, si sono dimostrati efficaci nel controllo delle crisi nella SLG e non sempre sono ben tollerati. Rufinamide è un AED di recente introduzione, strutturalmente differente dai comuni AEDs e ad ampio spettro d'azione.

Fornire i risultati preliminari dell'utilizzo di rufinamide in add-on nel trattamento delle crisi epilettiche dei pazienti affetti da SLG.

Nove soggetti (4M, 5F), d'età compresa tra 8 e 25 anni, tutti affetti da SLG sintomatica con crisi polimorfe farmaco-resistenti e in trattamento politerapico, sono stati sottoposti a terapia con rufinamide, dopo aver effettuato emocromo ed EEG standard basali. La titolazione del farmaco è stata effettuata ogni 2 gg, eccetto per i 3 pz più giovani (8-12 aa), per i quali è stata effettuata ogni 4 gg ed accompagnata da un controllo dell'emocromo. Sei/9 pz avevano in associazione, tra l'altro, VPA. Gli altri farmaci, variamente associati tra loro e in add-on con rufinamide, erano rappresentati da TPM, ZSM, CLB, FBM, GVG, OXC, PB, PGB, Idrocortisone. Si è valutata l'efficacia del farmaco e la comparsa di eventuali effetti avversi legati alla sua assunzione.

La posologia massima in atto raggiunta, dopo un follow-up medio di circa 3 mesi, è pari alla metà della massima dose raccomandata. Tre/9 soggetti hanno presentato una significativa riduzione della sintomatologia critica; altri 2 soggetti hanno presentato una lieve riduzione della stessa. Si sono osservati due drop-out per la comparsa di reazione allergica, nonostante un parziale controllo delle crisi in uno dei pz. È stata, inoltre, rilevata una modica disforia in 2 pz, senza che si rendesse necessaria la sospensione del farmaco. Non sono stati registrati altri eventi avversi.

Sebbene il campione valutato sia esiguo e il follow-up ancora di breve durata, i risultati sinora ottenuti evidenziano una discreta efficacia ed una buona tollerabilità di rufinamide nel campione esaminato. Da sottolineare, tuttavia, la relativamente alta incidenza di reazione allergica e di disforia. Per una più accurata valutazione è necessario ampliare il campione da esaminare e allungare il periodo di follow-up per i soggetti già in trattamento.

Efficacia a lungo termine dello stiripentolo nella sindrome di Dravet: studio in aperto su 6 casi

M.S. Vari¹, G. Prato¹, L. Siri¹, P. Striano², M. Mancardi¹, M.G. Baglietto¹, F. Zara², R. Gaggero³

¹ Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova;

² UO Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto G. Gaslini, Genova

³ UO Pediatria Ospedale San Paolo, Savona

Lo stiripentolo (STP) è utilizzato in add-on per il trattamento della sindrome di Dravet. Si ipotizza agisca aumentando il livello ematico dei farmaci associati, valproato (VPA) e clobazam (CLB), e/o potenziando l'inibizione GABA-ergica. Il presente studio valuta l'efficacia e la tollerabilità dopo un follow-up di almeno tre anni.

Sei pazienti (4 maschi; età 9-14 anni) trattati per 3-9 anni (mediana 7 anni 6 mesi); età inizio terapia: 4-11 anni. Controlli clinico-EEG ogni 6 mesi. Valutazione della percentuale di variazione delle crisi e degli effetti collaterali ad un anno e al termine del follow-up.

In tutti i casi STP associato a VPA e CLB, in 3 anche a TPM e PB. Dosaggio stabile: 25-40 mg/kg/die.

A un anno di terapia: riduzione > 90% in 2, > 75% in 2 e > 50% in 2. Effetti collaterali: sonnolenza in 4, atassia e ipotonia in 2, iporessia in 2. Outcome a lungo termine: seizure-free un caso, riduzione > 90% in un caso, > 75 % in due, >50% in uno e <50 % in uno. In tutti i casi, riduzione degli stati di male. In due casi l'efficacia è aumentata nel tempo, in uno è rimasta stabile, e in tre è lievemente diminuita. Effetti collaterali ridotti in tutti i casi; mai necessità di sospendere STP.

Farmaco efficace in tutti i casi a breve termine, in due terzi in modo molto significativo. Efficacia a lungo termine, con riduzione delle crisi >75% in 4/6 casi. Effetti collaterali mai gravi; migliora nel tempo la tollerabilità.

Utilizzo, efficacia e tollerabilità dei farmaci AE di nuova generazione

P. Li Voti, L. Rocchi, A. Albanesi, A. Zarabla, P. Pulitano, O. Mecarelli

Sapienza Università di Roma - Dipartimento di Scienze Neurologiche – UOC Neurofisiopatologia

Negli ultimi anni l'introduzione in commercio di numerosi nuovi farmaci antiepilettici ha rivoluzionato i protocolli terapeutici, soprattutto nel tentativo di ridurre gli eventi avversi provocati dai farmaci antiepilettici di prima generazione. Lo scopo dello studio, effettuato sui pazienti che afferiscono al nostro Centro per l'epilessia, è quello di determinare il numero di pazienti che utilizzano o hanno utilizzato i farmaci di nuova generazione, valutandone l'efficacia terapeutica (sia in monoterapia che in add-on) e l'incidenza degli eventi avversi.

Partendo dalle cartelle cliniche cartacee di n. 659 pazienti seguiti regolarmente presso il nostro Centro per l'Epilessia abbiamo elaborato un database elettronico, strutturato secondo items numerici, processabili mediante programmi di statistica tipo Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 12.0).

Per ognuno dei pazienti è stata analizzata la cronistoria farmacologica, in relazione soprattutto all'uso di uno o più farmaci di nuova generazione in commercio fino a dicembre 2008 (gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, topiramato e zonisamide), quantificando la loro efficacia terapeutica ed il motivo dell'eventuale sospensione (per inefficacia o eventi avversi, soggettivi e/o oggettivi). Gli eventi avversi sono stati classificati in modo dettagliato secondo il tipo e l'apparato interessato.

Il campione di pazienti esaminati comprende 659 soggetti, 338 maschi e 321 femmine, seguiti presso il nostro Centro, con un follow-up medio di 69,72 mesi.

I pazienti che hanno utilizzato almeno una volta o che sono ancora in terapia con uno o più dei nuovi AE sono 305 (148 maschi, 157 femmine), suddivisi equamente tra le varie forme di epilessie e le varie categorie demografiche.

Abbiamo rilevato eventi avversi nel 17% dei pazienti esaminati (51 pazienti), la maggior parte riguardanti lo stato di vigilanza (sonnolenza diurna nel 22% dei casi), gli aspetti comportamentali come irritabilità o disturbi dell'umore (23%) o gli aspetti cognitivi quali rallentamento ideo-motorio (17%).

Per quanto riguarda l'efficacia terapeutica nei pazienti in cui i nuovi farmaci sono somministrati in add-on occorrono analisi approfondite, ancora in corso. Per i farmaci autorizzati per la monoterapia (Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato) abbiamo notato una migliore efficacia dell'Oxcarbazepina (43% dei pazienti in monoterapia presentano una totale scomparsa delle crisi).

I dati preliminari derivanti da questo complesso studio ancora in corso evidenziano che circa la metà dei pazienti seguiti regolarmente presso il nostro Centro assumono o hanno assunto nel passato farmaci AE di nuova generazione.

Gli Eventi avversi di grado tale da condurre alla sospensione del farmaco AE appaiono essere a carico soprattutto del sistema nervoso centrale e della sfera comportamentale.

Tra i nuovi farmaci autorizzati per la somministrazione in monoterapia quello che appare possedere una miglior efficacia terapeutica risulta essere l'Oxcarbazepina, nel trattamento dei pazienti con Epilessia Parziale (idiopatica o sintomatica).

I farmaci antiepilettici nelle metastasi cerebrali: tollerabilità, efficacia e impatto sull'aspettativa di vita

*B. Jandolo**, *M. Maschio**, *L. Dinapoli**, *S. Gomellini§*, *V. Ferraresi°*, *F. Sperati#*

*Centro per la cura dell'epilessia tumorale ad indirizzo medico Dipartimento di Neuroscienze e patologia cervico facciale

§ Dipartimento di Radioterapia

° SC Oncologia

SC Epidemiologia

Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" Roma

La crisi epilettica rappresenta il sintomo d'esordio nel 15-20% dei pazienti con metastasi cerebrali. Al momento della diagnosi di interessamento metastatico del sistema nervoso centrale, il paziente deve fare i conti con l'inevitabilità della sua morte. Per tale motivo, la qualità della vita diventa uno degli obiettivi terapeutici più importanti. La qualità di vita può essere inficiata da differenti variabili quali i trattamenti sistemici, la radioterapia e, non ultimi, i farmaci antiepilettici, a causa del loro potenziale effetto sulla sfera cognitiva e dei possibili effetti collaterali. Per tale motivo è stato condotto presso il nostro Istituto uno studio per valutare la tollerabilità, l'efficacia e l'impatto sull'aspettativa di vita in pazienti con epilessia correlata a metastasi cerebrali in trattamento con levetiracetam, oxcarbazepina o topiramato in monoterapia.

Studio prospettico osservazionale su 70 pazienti con metastasi cerebrali. Tredici pazienti sono stati esclusi perché in profilassi. Nove non sono tornati al controllo successivo. Pertanto sono stati reclutati 48 pazienti con epilessia secondaria a metastasi cerebrali. I pazienti sono stati trattati con levetiracetam, oxcarbazepina e topiramato in monoterapia e seguiti fino al decesso. Diciotto pazienti sono usciti dallo studio. La durata del follow-up è stata di 6.1 mesi.

Al follow-up finale, abbiamo osservato una riduzione significativa della frequenza di crisi media mensile, con 19 pazienti liberi da crisi. In base al KPS, all'età, al numero delle metastasi cerebrali ed alla mediana di mesi di sopravvivenza (7 mesi), la nostra popolazione di pazienti è stata assimilata alla Classe I dei fattori prognostici della ROTG (Radiation Therapy Oncology Group). Non abbiamo osservato differenze significative nella sopravvivenza mediana tra i tre gruppi di pazienti e pertanto la sopravvivenza mediana dei nostri pazienti è rimasta simile a quella dei pazienti della Classe I ROTG.

I nostri dati indicano che levetiracetam, oxcarbazepina e topiramato possono essere utilizzati con un buon profilo di tollerabilità ed efficacia nel tempo, senza compromettere la aspettativa di vita dei pazienti affetti da epilessia secondaria a metastasi cerebrale.

Studio osservazionale prospettico sulla terapia antiepilettica in pazienti neuro-oncologici sottoposti a craniotomia

E. Bartolini, D. Perini, M. Baldini, V. Pelliccia, R. Vannozzi, A. Iudice

DAI Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

L'opportunità di effettuare una terapia antiepilettica dopo intervento neurochirurgico nel paziente neuro-oncologico è argomento dibattuto. Rimangono da definire i casi in cui sia opportuno intraprendere una profilassi anti-comiziale, considerando efficacia a lungo termine, effetti avversi e potenziali interazioni farmacologiche.

Abbiamo intrapreso uno studio osservazionale, prospettico, longitudinale in pazienti sottoposti ad intervento neurochirurgico per neoplasie sopratentoriali primitive o secondarie, al fine di valutare insorgenza o persistenza di crisi epilettiche, risposta alla terapia ed eventi indesiderati.

Abbiamo valutato 58 soggetti (26 M, 32 F), di età compresa fra 26 e 85 anni, con meningioma (23), astrocitoma III-IV grado (18), oligodendroglioma (7), metastasi cerebrali (6), astrocitoma I-II grado (4). Prima dell'intervento neurochirurgico il 50% dei pazienti aveva presentato crisi comiziali araldiche. Al basale (1 mese dall'intervento), 45 pazienti erano in monoterapia, 11 in politerapia, 2 non assumevano farmaci. Nel corso dell'osservazione 17 persone sono state sottoposte a chemioterapia, 13 a radioterapia. Durante il follow-up il regime terapeutico è stato modificato in 10 pazienti (17%), a causa di una risposta clinica insoddisfacente. Nel 50% della popolazione si sono manifestate crisi tardive (10 de novo, 3 precedute da crisi precoci, 16 precedute da crisi araldiche). Fra coloro che assumevano al basale una monoterapia con farmaci antiepilettici tradizionali, è stata necessaria una modifica terapeutica per inefficacia in 4 casi (16%), mentre si è verificato in 3 pazienti (15%) che assumevano nuovi farmaci antiepilettici. Durante il follow-up sono stati osservati eventi indesiderati in 10 soggetti che assumevano antiepilettici convenzionali ed in 6 che assumevano nuovi farmaci antiepilettici.

L'insorgenza di crisi epilettiche tardive è stata osservata in circa la metà della popolazione studiata. La risposta alla terapia antiepilettica è risultata soddisfacente nel 79% dei casi. La monoterapia è stata la modalità di trattamento prevalente, con i nuovi farmaci antiepilettici tendenzialmente più efficaci.

Dieta chetogena e livelli ematici di fenobarbital ed acido valproico nel primo mese di trattamento

A. D'Aniello, S. Arcieri, F.F. Operto, E. Ammendola, T. Messina, A. Pascotto, G. Coppola

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli

La dieta chetogena può influenzare l'assorbimento e le concentrazioni sieriche dei farmaci antiepilettici con diversi meccanismi, legati alle notevoli modificazioni metaboliche che essa induce; scopo dello studio è stato di valutare l'influenza della dieta chetogena sui livelli ematici dei farmaci antiepilettici nel corso del primo mese di trattamento in una popolazione pediatrica affetta da epilessie farmacoresistenti.

Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici sono state valutate in uno studio aperto in 20 bambini consecutivi (11 maschi, 9 femmine), di età compresa tra 6 mesi e 16 anni (età media 4.7 anni), che hanno iniziato la dieta chetogena a causa di crisi farmacoresistenti.

I livelli plasmatici dei farmaci antiepilettici sono stati valutati prima dell'inizio della dieta e dopo 8,15,22 e 29 giorni di dieta. La dose giornaliera di ciascun farmaco non è stata modificata nel corso del primo mese di trattamento. Le dosi di benzodiazepine potevano essere ridotte fino al 30% nel caso di eccessiva sedazione o sonnolenza. Per compensare le eventuali variazioni di peso corporeo nel corso dello studio, la concentrazione plasmatica di ciascun farmaco in relazione alla dose/kg/24 h è stata considerata in ciascun bambino.

Mentre le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital non si sono sostanzialmente modificate nelle prime 4 settimane di dieta (aumento medio di 2 mg), l'acido valproico si è ridotto nella seconda e 3 settimana in media di 11 mg, e questo potrebbe essere significativo sul piano clinico in alcuni pazienti.

Modifiche delle dosi di entrambi questi farmaci non sembrano giustificati prima dell'inizio della dieta chetogena.

La dieta chetogena nel trattamento delle encefalopatie epilettiche catastrofiche dell'infanzia

S. Arcieri, E. Ammendola, F.F. Operto, T. Messana, A. D'Aniello, R. della Corte, G. Coppola*

Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli

*Dietista, Clinica Pediatrica, Università Federico II, Napoli

La dieta chetogena è stata suggerita come trattamento precoce delle encefalopatie epilettiche catastrofiche dell'infanzia. Scopo del presente studio è stato di valutare l'efficacia e la tollerabilità della dieta chetogena in bambini di età inferiore a 5 anni, affetti da forme diverse di encefalopatia epilettica catastrofica.

Il gruppo di studio è composto da 38 bambini (22 maschi, 16 femmine), di età compresa tra 3 mesi e 5 anni, affetti da epilessia parziale sintomatica (6), ed encefalopatie epilettiche cripto/sintomatiche (32).

In tutti i pazienti è stato riscontrato un ritardo dello sviluppo psicomotorio/ritardo mentale: lieve-moderato (9), severo (7), profondo (22). Paralisi cerebrale è risultata presente nel 74% dei casi.

I bambini hanno iniziato la dieta chetogena in rapporto 4:1 costituita da latte ketocal al 100% o costituente l'80% dell'apporto calorico quotidiano. I bambini con scarsa compliance alla formula ketocal, sono stati alimentati con la dieta chetogena classica.

La durata media del follow-up è stato di 12 mesi (1-96 mesi). Ad 1 mese dall'inizio, tutti i bambini sono rimasti a dieta, a 3 mesi il 92%, a 6 mesi il 73.7% e a 12 mesi il 52.7%.

Al follow-up di 12 mesi, 11 bambini (28.9%) hanno mostrato una riduzione delle crisi > 50% e altri 9 (23.7%) erano liberi da crisi.

Effetti collaterali avversi si sono presentati in 25 pazienti (65.8%), tra cui sonnolenza, stipsi, perdita di peso, vomito, reflusso gastroesofageo, febbre ed iperlipidemia.

Questo studio conferma che la dieta chetogena è particolarmente indicata per il trattamento delle encefalopatie epilettiche dell'infanzia.

Risultati della stimolazione del nervo vago per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente

*G. Messina, *V. Chiesa, °M. Casazza, C. Marras, §T. Granata, °F. Villani, §E. Freri, *A. Vignoli, M. Rizzi, *E. Zambrelli, A. Franzini, G. Broggi, ^L. Tassi, *R. Canger, °R. Spreafico, *M.P. Canevini*

Dipartimento di Neurochirurgia, §Divisione di Neuropsichiatria Infantile

°Divisioni di Epilettologia clinica e sperimentale, Fondazione Istituto Neurologico C. Besta Milano

*Centro per l'Epilessia, Ospedale San Paolo, Università degli Studi, Milano

^Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano

La stimolazione del nervo vago (VNS) è un trattamento palliativo riconosciuto per migliorare il controllo delle crisi nei soggetti con epilessia focale o generalizzata farmacoresistente, per i quali sia stata esclusa la possibilità di effettuare la chirurgia resettiva. A partire dal gennaio 2006 sono stati trattati presso l'Istituto Neurologico C. Besta pazienti selezionati ed esclusi dalla chirurgia tradizionale presso il Centro per l'Epilessia dell'Ospedale San Paolo e dell'Ospedale Niguarda di Milano. Lo scopo del lavoro è di analizzare l'efficacia e la tollerabilità della stimolazione vagale nei pazienti impiantati.

Presso l'Istituto Neurologico Besta nel periodo compreso tra il gennaio 2006 e il dicembre 2008 sono stati prospetticamente analizzati 35 pazienti consecutivi, sottoposti a stimolazione del nervo vago. Dei 35 pazienti 17 erano femmine e 18 maschi; 29 adulti e 6 bambini. L'eziologia dell'epilessia era differente nei vari casi: 6 pazienti erano già stati sottoposti ad un chirurgia resettiva senza beneficio, mentre gli altri erano stati esclusi dalla possibilità di un trattamento chirurgico resettivo. La durata media di malattia all'impianto era di 27 anni (range 4-45 anni). Dei pazienti considerati 24 presentavano un deficit cognitivo (9 di grado severo e 15 di grado moderato). L'obiettività neurologica evidenziava deficit lievi in 8 casi e gravi in 4 casi.

Follow-up mensili sono stati effettuati nei primi 6 mesi dall'impianto, e successivamente le visite sono state effettuate con frequenza trimestrale: durante le visite di follow-up sono state raccolte sistematicamente informazioni circa frequenza e la durata delle crisi, l'eventuale variazione di frequenza di cadute, eventuali effetti collaterali in relazione all'impianto dello stimolatore vagale.

Il follow-up medio è di 20 mesi (range 3-36 mesi). L'effetto collaterale riscontrato più frequentemente è stato l'ipofonia; in 2 casi si è presentata lieve dispnea; in nessun caso si sono verificate complicanze chirurgiche. La riduzione delle crisi è stata >75 % in 18 pazienti (51%), compresa tra il 50 e il 75% in 8 pazienti (23 %) e inferiore al 50 % in 9 pazienti (26 %).

L'impianto di stimolatore vagale è stato complessivamente ben tollerato nei nostri pazienti; una riduzione delle crisi superiore al 50% si è ottenuta nel 75% dei pazienti. Tali dati confermano la stimolazione vagale come un'alternativa terapeutica sicura e potenzialmente efficace.

Disturbi di personalità in pazienti con Epilessia vs pazienti con crisi psicogene non epilettiche

K. Turner, A. Piazzini, V. Chiesa, V. Barbieri°, E. Gardella, G. Tisi°, S. Scarone°, R. Canger, O. Gambini°, M.P. Canevini

Centro Regionale per l'Epilessia, A.O. San Paolo, Università degli Studi di Milano
°Dipartimento di Psichiatria, A.O. San Paolo, Università degli Studi di Milano

L'obiettivo del presente lavoro è di valutare l'incidenza di disturbi psichiatrici (Disturbi Clinici dell'Asse I e Disturbi di Personalità dell'Asse II) in pazienti (pz) con Epilessia (E) vs pz con E associata a crisi psicogene non epilettiche (CPNG), vs pz con CPNG senza E.

34 pazienti consecutivi, ricoverati presso il Centro Regionale per l'Epilessia, A.O. San Paolo per un inquadramento diagnostico, sono stati valutati dal punto di vista psichiatrico, personologico e neuropsicologico. Il campione comprendeva 20 pz con E (Gruppo I), 10 pz con E associata a CPNG (Gruppo II) e 4 pz con CPNG senza E (Gruppo III).

Tutti i pz sono stati sottoposti a un' intervista semistrutturata sulla base del DSM IV per la diagnosi di disturbi clinici dell'asse I e alla "Structured Clinical Interview II for DSM" (SCID -II) per la diagnosi di Disturbi di Personalità (asse II). La batteria neuropsicologica comprendeva i seguenti test tarati sulla popolazione Italiana: Matrici Progressive Colorate di Raven (livello intellettivo non verbale), Trail Making Test A e B, Matrici Attenzionali (attenzione selettiva e alternata), Digit Span (memoria verbale a breve termine), Coppie Associate di Parole (apprendimento verbale), Breve Racconto (memoria verbale a lungo termine), Figura Complessa di Rey (memoria visiva a lungo termine), Test di Fluenza Verbale Fonemica, Test di Fluenza Verbale Semantica (funzioni frontali), Test dei Gettoni (comprensione verbale orale).

Nel gruppo I (n=20): 50% presentava una comorbidità psichiatrica: 6 pz con una diagnosi psichiatrica di asse I (Disturbo Depressivo e Ansioso), 2 pz con Disturbi di Personalità e Disturbo Depressivo e 2 pz con Disturbo di Personalità (Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità e Disturbo di Personalità Non altrimenti Specificato - NAS-).

Nel gruppo II (n=10): 70% aveva una diagnosi di Asse I (2 Disturbo Dissociativo, 3 Disturbo di Conversione, 1 Disturbo Somatoforme, 1 Disturbo Post Traumatico da Stress). 3 pz presentavano sia una diagnosi di Asse I che di Asse II (Disturbo Dissociativo + Disturbo di Personalità NAS; Disturbo Post Traumatico da Stress + Disturbo Istrionico di Personalità; Disturbo di Conversione + Disturbo Borderline di Personalità), 3 pz avevano solo Disturbi di Personalità (Disturbo Schizotipico di Personalità, Disturbo Paranoide di Personalità, Disturbo Istrionico di Personalità).

Nel gruppo III (n=4): 2 pz presentavano un Disturbo di Conversione e 3 un Disturbo di Personalità (Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità, Disturbo Narcisistico di Personalità, Disturbo Borderline di Personalità).

Tutti i pz con CPNG (gruppo II + III) presentano una diagnosi psichiatrica (100%), mentre il 50% dei pz con E ha una comorbidità psichiatrica.

Nessuno dei pz con CPNG con e senza E presenta un disturbo dell'umore.

Ai test neuropsicologici non si rilevano differenze statisticamente significative tra i tre gruppi ($p > 0.05$).

I pz con CPNG (gruppo I + II) presentano disturbi psicopatologici eterogenei (Asse I + Asse II), mentre i pz con E hanno una maggiore incidenza di Disturbi Depressivi e Ansiosi. Il diverso profilo psicopatologico rilevato da questo studio preliminare nei tre gruppi di pazienti indica che l'integrazione nell'iter diagnostico della valutazione della Personalità dei pz con E e CPNG può fornire importanti elementi utili ai fini diagnostici e terapeutici.

Mercoledì 20 Maggio
Ore 17.30 - 19.00
Sala Sirene - Hotel Hilton Sorrento Palace

Simposio

L' Epilessia nel cinema e nella realtà

Moderatori:

Luigi Maria Specchio (Foggia), *Maria Rossana Tata* (Napoli)

RELAZIONI

L' Epilessia nel cinema

Maria Rossana Tata, *Antonio Guizzaro* (Napoli)

La percezione pubblica riguardo l'epilessia in Italia: risultati di un'indagine demoscopica

Oriano Mecarelli (Roma)

Farmaci standard e nuove realtà terapeutiche: i perché di una scelta oculata

Emilio Perucca (Pavia), *Giuseppe Capovilla* (Mantova)

aESCAPE: verso l'ottimizzazione della gestione del paziente

Pasquale Striano (Genova)



32° Congresso Nazionale
Sorrento, 19-22 Maggio 2009

Levetiracetam intravenoso come terapia innovativa nelle situazioni epilettiche d'emergenza incluso lo Stato Epilettico: uno studio prospettico "hospital-based"

E. Vannini, F. Melani, E. Rosati, B. Chiocchetti, C. Solinas, Muscas G.C.

Clinica Neurologica III°, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Studiare se levetiracetam (LEV) somministrato per via venosa (e.v.) è sicuro ed efficace nel trattamento delle condizioni epilettiche d'emergenza incluso lo stato epilettico (SE).

Dal 1 gennaio 2008 al 1 marzo 2009 sono stati inclusi in uno studio prospettico 72 pazienti adulti (>16 anni) trattati con LEV i.v. in varie situazioni d'emergenza epilettica incluso lo stato epilettico (SE). La nostra definizione operativa di SE ha incluso tutte le forme di attività epilettica clinica ed EEG continua o crisi discrete senza ripresa delle funzioni neurologiche precedenti tra una crisi e l'altra per un periodo di tempo >5 minuti. Crisi ripetute nelle 24 ore sono state definite "in serie" (SS). Lo SE è stato classificato come "iniziale" (ISE) se di durata <30 minuti e "definito" (DSE) se >30 minuti. Uno SE di durata >60 minuti nonostante una terapia con un farmaco i.v. di prima linea (benzodiazepine: diazepam, lorazepam e midazolam) e seconda linea (fenitoina, fenobarbital, LEV o valproato) a dosi adeguate è stato definito "refrattario" (RSE). Per ogni paziente abbiamo raccolto: informazioni demografiche, cliniche (storia medica precedente e Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), caratteristiche delle crisi (causa primaria, classificazione, intervallo esordio/inizio trattamento, durata crisi), variabili cliniche all'esordio (fonte d'ammissione, utilizzo precedente di AED, punteggio APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - II, peggior punteggio alla Glasgow Coma Scale (GCS), risultati dei test di laboratorio e strumentali, stato funzionale precedente l'ospedalizzazione e dimissione, durata dell'ospedalizzazione ed eventuale causa del decesso. Rispetto alla terapia abbiamo riportato la dose di tutti gli AED utilizzati nelle prime 24 ore, le complicazioni mediche e quelle legate alla terapia. Varie misure di outcome sono state utilizzate in relazione alle diverse situazioni cliniche: 1) per le crisi isolate e le SS il ripetersi delle crisi o lo sviluppo di uno SE, 2) per ISE e DSE la continuazione delle crisi che avesse determinato l'utilizzo di un successivo farmaco o l'anestesia generale, 2) per tutti i tipi di disturbi epilettici incluso lo RSE la morte, l'impossibilità di recupero alla dimissione, le disabilità sul lungo periodo 3) le complicazioni infettive, renali, respiratorie, cardiache, gli eventi avversi attribuibili ai farmaci utilizzati (l'ipotensione, depressione respiratoria, l'arresto cardiaco)

Al momento della decisione di somministrare LEV 23 pazienti sono stati classificati come SE (4 iniziale, 6 definito e 13 refrattario), 34 crisi isolata e 15 SS nelle precedenti 24 ore. La causa più frequente di crisi è stata la malattia cerebrovascolare acuta (38 casi, 52%) seguita dalle neoplasie (9 casi, 12%) e dagli interventi di craniotomia (traumi, tumori, etc - 8, 11%). La popolazione era costituita prevalentemente da anziani (65% con età >65 anni) con condizioni mediche interessanti il sistema cardiocircolatorio e respiratorio. Durante l'infusione e.v. di LEV con una dose bolo fino a 3000 mg in un tempo compreso tra 30 e 15 minuti non è stata osservata nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della frequenza respiratoria e della saturazione d'ossigeno. Tre pazienti dopo una dose cumulativa >3000 mg nelle 24 ore successive al periodo ictale hanno sviluppato uno stato d'agitazione e allucinazioni controllate dalla riduzione della dose del LEV. In alcuni abbiamo osservato la comparsa di sonnolenza ma nessun caso con declino del livello di coscienza attribuibile al LEV; tuttavia alcuni effetti psichici e neurologici potrebbero essere stati sottostimati per la presenza di alta compromissione di questo tipo di pazienti. La mortalità intraospedaliera è stata del 19% (12 pazienti) e altri 3 casi sono deceduti nel successivo follow-up. Tuttavia riteniamo che essa sia da correlare più alle sequele del disturbo neurologico che all'utilizzo di LEV.

Stato epilettico refrattario dopo anestesia epidurale: descrizione di tre casi

G. Vatti, D. Marino, A. Bernardi, B. Pucci, E. Santarnecchi, R. Rocchi

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

L'anestesia epidurale è una procedura largamente utilizzata nella partoanalgesia, nella terapia del dolore lombosacrale e negli interventi chirurgici al basso addome ed agli arti inferiori. Seppur considerata una procedura sicura, vi sono potenziali rischi ad essa correlati, come la comparsa di danni neurologici e crisi comiziali. Sebbene le crisi epilettiche siano una complicanza ben nota dell'utilizzo di anestetici locali, attualmente non vi è evidenza, negli adulti, di stato epilettico indotto da anestesia epidurale.

Presentiamo tre casi di pazienti che hanno manifestato uno stato di male epilettico refrattario a seguito dell'inoculazione epidurale di anestetici locali. Tutte e tre le pazienti erano femmine. Due avevano eseguito anestesia epidurale per analgesia lombosacrale ed una per intervento di discectomia percutanea.

In tutti i casi la sintomatologia era strettamente correlata temporalmente all'inoculazione di anestetico (2 casi Lidocaina, 1 caso Ropivacaina) locale per via epidurale. I sintomi si sono prolungati oltre l'emivita del farmaco anestetico utilizzato. L'età anagrafica sembra essere correlata in maniera direttamente proporzionale alla severità della prognosi. In due pazienti su tre l'aggiunta della carbamazepina, alla terapia dello stato di male, ha determinato miglioramento sia della sintomatologia che dell'attività elettrica cerebrale.

Il rapido esordio dei sintomi dopo l'iniezione e la chiara evidenza di deficit neurologici ci portano a prendere in considerazione l'ipotesi di un'accidentale inoculazione subaracnoidea piuttosto che epidurale.

Dalla Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) al network epilettogeno: studio di “effective connectivity” durante crisi parziali complesse

A.E. Vaudano,^{1,2} S. Petrucci¹, C. Di Bonaventura¹, M. Carni³, L. Lapenta¹, J. Fattouch¹, G. Egeo¹, V. Nucciarelli¹, L. Lemieux², AT. Giallardo¹

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma “La Sapienza”, Roma, Italia. ² Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, and MRI Unit, National Society for Epilepsy, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire, UK ³ Dipartimento di Fisica; Università di Roma “La Sapienza” ³ Enrico Fermi Center, Roma

Recentemente la tecnica di coregistrazione EEG/fMRI e' stata applicata allo studio di pazienti affetti da epilessia parziale, rivelandosi un valido strumento per la identificazione del network epilettogeno correlato alle attività critiche ed intercritiche. Le dinamiche delle connessioni neurali, ovvero l'“effective connectivity”, tra le aree cerebrali che compongono tale network, non sono tuttavia state esplorate. Scopo di questo lavoro e' di definire le relazioni causali tra le regioni cerebrali emodinamicamente coinvolte durante crisi parziali complesse, a partire dai dati di fMRI. A tal fine abbiamo applicato una metodica di analisi della “effective connectivity”, chiamata Dynamic Causal Modelling (DCM), in un caso di epilessia parziale criptogenetica ad esordio temporale destro.

Il caso studiato riguarda una paziente affetta da epilessia parziale criptogenetica (28 anni) esordita all'età di 15 anni. Al momento dello studio EEG/fMRI, le crisi, a frequenza plurisettimanale e organizzate spesso in cluster, erano caratterizzate da breve rottura del contatto accompagnata da attività automatica oro alimentare e gestuale. Il pattern EEG critico mostrava la presenza di sequenze di punta e punta-onda ritmico localizzate in sede temporale destra con precoce coinvolgimento dell'emisfero controlaterale.

Studio EEG/fMRI

I dati fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner convenzionale a 1.5 T (Philips Gyroscan); il segnale EEG è stato registrato utilizzando una apparecchiatura (cuffia, sistema di registrazione digitale) MR-compatibile (Micromed, Italia). I dati fMRI sono stati quindi analizzati utilizzando SPM5.

Studio di “effective connectivity”

Quattro regioni di interesse (ROI) sono state selezionate in base all'ipotesi clinica e alle mappe fMRI: ROI1: giro temporale superiore destro (BA38); ROI2: corteccia prefrontale ventromediale destra (vmPFC) (BA10); ROI3: precuneo destro (BA7); ROI4: talamo destro. Utilizzando la metodica DCM abbiamo confrontato 4 modelli di connessione tra le aree cerebrali selezionate (reciprocamente connesse) che si differenziavano in base a dove l'input, nel nostro caso l'attività critica (AC), entrasse nel sistema perturbandolo: AC agisce primariamente sul giro temporale superiore destro (modello A); sulla vmPFC (modello B); sul precuneo (modello C); sul talamo (modello D).

I modelli di connessione sono stati confrontati utilizzando metodi statistici (Bayesian Method Selection-BMS).

Durante le due sessioni EEG/fMRI sono stati registrati complessivamente 11 (durata media 3 secondi) episodi critici, il cui pattern elettro-clinico risultava sovrapponibile agli eventi registrati fuori dallo scanner. L'analisi dei dati funzionali ha identificato un'attivazione significativa del giro temporale superiore, della vmPFC (in particolare giro frontale superiore) e del talamo di destra. Clusters di deattivazione sono stati osservati in corrispondenza del precuneo e della corteccia temporo-parietale sinistra.

La comparazione statistica dei modelli di connessione creati (BMS) ha mostrato una significativa prevalenza del modello A, (l'attività critica agisce primariamente sul giro temporale superiore destro), e a seguire un coinvolgimento del precuneo (modello C), della vmPFC (modello B) e infine del talamo (modello D). Tale risultato concorda con l'ipotesi elettroclinica.

Questo caso e' di particolare interesse poiché dimostra come lo studio di “effective connectivity” a partire dai dati di fMRI possa contribuire a identificare, nell'ambito del network epilettogeno, il progressivo coinvolgimento delle aree cerebrali responsabili dell'attività patologica critica e di conseguenza il focus epilettogeno.

Epilessia e sindrome di Down in età adulta

A. Vignoli, F. La Briola, E. Zambrelli, V. Chiesa, M. Savini, E. Gardella, R. Canger, M.P. Canevini

Centro Epilessia, AO San Paolo, Università degli Studi di Milano, Milano

La prevalenza dell'epilessia nella sindrome di Down viene descritta in aumento con l'aumentare dell'età, raggiungendo il 46% nei pazienti di età superiore ai 50 anni (Mc Vicker RW et al, 1994). Nei pazienti con sindrome di Down adulti sono stati descritti diversi quadri elettroclinici peculiari della sindrome: crisi riflesse (da rumore), epilessia mioclonica associata a demenza e, recentemente, sindrome di Lennox-Gastaut (Ferlazzo E et al, 2009).

Descriviamo le caratteristiche elettrocliniche dei pazienti adulti con sindrome di Down seguiti presso il Centro per l'Epilessia dell'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano.

Dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti seguiti presso il nostro Centro dal 1995 al 2008, sono stati individuati 18 pazienti con sindrome di Down (9 M, 9 F), con un'età media di anni 44.9 (range: 27-63 anni). Sono state valutate le caratteristiche cliniche dell'epilessia (età di esordio, tipo di crisi, diagnosi epilettologica, terapia, risposta alla terapia, profilo neuropsicologico), le caratteristiche EEG e neuroradiologiche.

Nel nostro gruppo di pazienti, l'età media di esordio delle crisi è di 34.4 anni (range: 6-60 anni). Le crisi presentate sono: crisi generalizzate tonico-cloniche in 11 pazienti, crisi miocloniche in 5, crisi parziali in 7, crisi toniche in 1 paziente. Spesso le crisi miocloniche si presentano dopo il risveglio.

Quattro pazienti hanno presentato uno stato di male epilettico nel decorso della malattia, di cui uno all'esordio della malattia.

Otto pazienti hanno presentato un decadimento cognitivo precedente all'esordio dell'epilessia.

I farmaci antiepilettici maggiormente utilizzati nel nostro gruppo di pazienti sono stati VPA e PB. Le crisi sono risultate farmacoresistenti nel 38% dei pazienti.

Le indagini neuroradiologiche (TAC, RMN) dimostravano atrofia cerebrale nel 55% dei casi, e calcificazioni dei nuclei della base nel 20% dei casi.

Dal punto di vista EEG, tutti i pazienti presentavano un'attività lenta, più spesso localizzata sulle regioni fronto-temporali; in tre pazienti si sono documentate anomalie parossistiche a tipo punta-polipunta onda bilaterali e diffuse.

I pazienti con sindrome di Down in età adulta presentano crisi epilettiche farmacoresistenti nel 40% dei casi.

E' importante riconoscere il pattern elettroclinico peculiare di questi pazienti in età adulta caratterizzato da anomalie parossistiche a tipo punta-polipunta onda bilaterali e diffuse e crisi miocloniche. Tuttavia nel nostro gruppo di pazienti non è stata identificata una chiara corrispondenza fra il decadimento cognitivo e il pattern EEG a tipo epilessia mioclonica ad insorgenza senile precedentemente riportato (Crespel A et al, 2007).

Eventi minori in sonno nelle epilessie temporali

*G. Vitale, *A. Garifoli, **L. Nobili, ** G. Didato, G. Sciacca, *M. Zappia, *V. Sofia

*Dipartimento di Neuroscienze. Università degli Studi di Catania

** Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari". Ospedale Niguarda, Milano

L'epilessia frontale notturna (NFLE) presenta un ampio spettro di manifestazioni critiche dagli attacchi maggiori agli eventi motori minori (MMEs). Quest'ultimi sono brevi movimenti di 2-4 sec, coinvolgenti arti, tronco e testa, possono presentarsi sia in presenza che in assenza di scariche epilettiformi e sono frequentemente correlati alle fluttuazioni dell'arousal. Tuttavia, non è ancora stato definito se eventi minori in sonno siano presenti anche nelle epilessie temporali. Scariche critiche che originano da zone corticali non frontali determinanti sintomi non motori (es. allucinazioni, déjà-vu, stati emozionali), durante il sonno potrebbero avvenire senza lasciare traccia di sé. Obiettivo del nostro studio è stato valutare un campione di epilessie temporali al fine di verificare l'esistenza di eventi "minor" e definirne le caratteristiche.

Sono stati valutati 15 pz (9 F, 6M; età media 28.3 ± 16.7 ; range:5-65) con diagnosi di Epilessia Temporale (criteri ILAE, 1989) e che riferivano un sonno disturbato. Tutti sono stati sottoposti a EEG in veglia, RMN encefalica e Video-PSG notturna effettuata dopo una notte di adattamento in laboratorio. Dopo attenta revisione video, sono stati analizzati tutti i movimenti in sonno e, prendendo come modello i criteri di definizione degli MMEs della NFLE, sono stati selezionati e definiti Eventi Minori (EMi) i pattern motori di breve durata, con e senza correlato elettrico corticale o che in presenza di un chiaro episodio critico presentavano una similitudine con l'inizio o una parte di esso. Sono stati definiti Eventi Maggiori (EMa) i pattern clinici di lunga durata, caratterizzati dalla sequenza di più atti motori con chiaro correlato elettrico corticale.

In 5/15 (33.3%) pz è stata riscontrata familiarità per epilessia; in 1/15 (6.7%) vi erano parasonnie nella storia familiare e personale. L'onset medio è risultato 14.2 ± 9.2 (range 1-43). Sono stati registrati 170 EMi, il numero medio di EMi per pz per notte è stato 12.1 ± 11.9 (range 3-49). La loro durata media è stata di 8.8 ± 5.6 sec. Sono emersi dallo stadio N2 in 136/170 (80.0%), da N3 34/170 (20.0%). Un risveglio del paziente veniva indotto da un EMi in 28/170 (16.5%). I pattern motori più frequenti sono stati: movimenti di aggiustamento corporeo in 12/14 pz (85.7%), movimenti mano-volto in 11/14 (78.6%). I pattern "non motori" (smorfia di disgusto, contrazione muscoli mimici, automatismi di masticazione e gestuali) sono stati riscontrati in 11/14 pz (78.6%). E' stato riscontrato un correlato elettrico corticale in 148/170 EMi (87.1%) che era, invece, assente in 22/170 (12.9%). Sono stati registrati 20 EMa in 6/15 (40%) pz. In 4 di essi l'evento elettrico ha preceduto l'evento clinico in media di 28.3 sec.

Eventi minori in sonno possono essere presenti nelle epilessie temporali. A differenza che nella NFLE, il loro numero per notte risulta inferiore, hanno una durata maggiore, una minore rapidità d'azione, presentano pattern motori che potrebbero essere espressione di sensazioni viscerali tipiche delle epilessie temporali, hanno più frequentemente una correlazione elettrica corticale (87%). La fase N2 e il complesso kappa sembrano essere i trigger points. Tali eventi, date le loro caratteristiche semiologiche, potrebbero passare inosservati e non venire evidenziati senza un adeguato studio video-psg notturno e un'accurata revisione video. La mancata individuazione di tali eventi potrebbe influenzare la diagnosi e le scelte terapeutiche, sovrastimando l'efficacia delle terapie effettuate.

Le sindromi epilettiche nei bambini con disturbi dello spettro autistico: analisi descrittiva di un singolo centro

R. Vittorini, C. Canavese, M. Gandione, M. Piazza, G. Capizzi

Dipartimento di Pediatria Specialistica e Neuropsichiatria, Ospedale Infantile “Regina Margherita”,
Università degli Studi di Torino

I Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) rappresentano quadri patologici a comparsa precoce, caratterizzati da disabilità di gravità diversa nell'ambito delle capacità comunicative e dell'interazione sociale, da modelli di comportamento ristretti, ripetitivi e stereotipati, talora associati a disordini neurologici diversi. Tra essi è stata osservata un'alta prevalenza di epilessia, la cui associazione è stata riportata fin dalle prime descrizioni cliniche di Kanner (1). In letteratura viene segnalata una prevalenza molto variabile il cui range varia dal 5% al 46%; in modo simile sintomi caratteristici dei DSA sembrano essere maggiormente presenti in pazienti epilettici, circa il 32% (2). L'obiettivo del nostro studio è quello di descrivere e analizzare le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche (EEG) delle sindromi epilettiche in un campione di bambini con diagnosi di DSA secondo i criteri stabiliti dal DSM-IV, con età inferiore ai 6 anni.

I bambini sono stati selezionati dal database dell'ambulatorio per i DSA del Dipartimento universitario di Pediatria Specialistica e Neuropsichiatria dell'Ospedale Infantile “Regina Margherita” di Torino, afferiti nei negli ultimi 11 anni. Dei pazienti così selezionati si sono revisionati ed analizzati i dati demografici, clinici, EEGrafici.

Nel periodo compreso tra il febbraio 1998 e il febbraio 2009 sono afferiti presso l'ambulatorio per un sospetto di DSA 217 pazienti dei quali 132 hanno avuto una diagnosi di DSA secondo il DSM-IV, incluse le forme di autismo secondario a patologie note e a sindromi genetiche. In 7/132 (5.3%) bambini è stata riportata una forma di epilessia. Il rapporto maschi/femmine nel gruppo di bambini con epilessia era di 2.5:1, con età alla prima osservazione di 41 mesi (mediana 47 mesi, range 15-62). I primi sintomi relativi al DSA sono stati riportati all'età di 12 mesi (mediana, range 7-30 mesi). L'età alla diagnosi di DSA è di 42 mesi (mediana, range 17-61 mesi L'età all'esordio di epilessia era di 33 mesi (mediana, range: 0.8-84 mesi. In 5/7 (71.4%) casi si è osservata una forma di epilessia parziale, in 1/7 (14.3%) una forma di epilessia generalizzata e in un caso inclassificata.

Il nostro studio fornisce dati clinici, EEGrafici e strumentali di un campione di bambini con DSA ed epilessia ad insorgenza precoce. La numerosità del campione studiata non è sufficiente per poter formulare correlazioni significative, tuttavia ci sottolinea il continuo interesse sull'associazione tra epilessia ed autismo, anche nei primi anni di vita. Come sottolinea Besag in una recente review (3), l'ideale sarebbe poter condurre degli studi comparanti popolazioni con DSA con e senza epilessia, non soggette a bias di arruolamento con un follow-up a lungo termine.

1. Kanner L., Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 1943; 2:217-250
2. Spence S. nad Schneider M.T. The role of Epilepsy and Epileptiform EEGs in Autism Spectrum Disorders, *Pediatric Research* 2009 Feb 11. [Epub ahead of print]
3. Besag F. The relationship between epilepsy and autism: a continuing debate, *Acta Paediatr.* 2009 Feb 4. [Epub ahead of print]

Il panico di natura epilettica e non: quali criteri diagnostici?

L. Volpi, S. Silipo, R. D'Angelo, E. Pasini, P. Riguzzi, G. Rubboli, R. Michelucci

UOC neurologia Dipartimento di Neuroscienze Osp. Bellaria, Bologna

Nelle situazioni in cui la paura costituisce l'aspetto più eclatante di una crisi epilettica o di una grave sindrome ansiosa, la diagnosi differenziale tra i due eventi costituisce spesso un problema di non facile soluzione. Peraltro il paziente epilettico con tale sintomatologia, può presentare contemporaneamente una forma d'ansia che crea ulteriore confusione, soprattutto quando questa si manifesta a sua volta con attacchi di panico difficilmente dissociabili dalla crisi comiziale. Abbiamo quindi effettuato una analisi retrospettiva sui nostri pazienti epilettici che presentavano anche manifestazioni ansiose con attacchi di panico per individuare eventuali criteri diagnostici specifici.

Lo studio riguarda 6 pazienti: 4 donne e 2 uomini, che presentavano difficoltà diagnostiche relative alla natura delle manifestazioni critiche presentate, con propensione per due di loro, verso la diagnosi di soli attacchi di panico. Oltre alla raccolta di una accurata anamnesi, tutti i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio video-EEG per registrare tutte le tipologie di manifestazioni critiche presentate. La semeiologia è stata analizzata e discussa con i pazienti ed i loro familiari per precisare se si trattasse o meno di quella usualmente presentata. Quindi è stato eseguito un confronto quantitativo e qualitativo tra i sintomi presenti nell'una e nell'altra situazione nello stesso paziente e tra tutti i pazienti studiati.

4 pazienti su 6 presentavano una sindrome ansiosa associata a crisi comiziali divenute distinguibili dagli attacchi di panico solo dopo una accurata precisazione semeiologica resa possibile dall'analisi video-EEG che proporremo. 2 pazienti presentavano in realtà solo crisi comiziali nonostante una diagnosi di episodi psicogenici.

In 5 pazienti le crisi erano temporali (3 destre e 2 sinistre) ed in 1 erano verosimilmente parietali destre. La RM cerebrale era positiva omolateralmente alla scarica critica per STM in 2 casi, per displasia temporale anteriore in 1 caso, non significativa negli altri casi.

La registrazione video-EEG degli episodi è risultata essenziale nel distinguere la semeiologia, la natura e la reale frequenza delle diverse manifestazioni critiche. Tale precisazione diagnostica effettuata in collaborazione a pazienti e familiari ha notevolmente ridotto la frequenza degli attacchi di panico. Le implicazioni dei circuiti neuronali coinvolti nelle manifestazioni di paura (in particolare amigdala e circuito limbico) e dei sistemi neurotrasmettitoriali verranno discussi.