



**40° CONGRESSO NAZIONALE  
LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA  
ROMA, 7 / 9 GIUGNO 2017**

**Libro degli Abstract**



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ ADULTA ED ANZIANA*



## *Eyelid myoclonia with absences: caratteristiche elettrocliniche e fattori prognostici*

*D. Fatuzzo, L. Giuliano, G. Mainieri, V. Lingenti, G. Maira, V. Sofia*

*Dipartimento "G.F. Ingrassia", Università di Catania, Catania*

L'epilessia con mioclonie palpebrali e assenze (EMA) è un'epilessia generalizzata idiopatica caratterizzata da un lungo decorso clinico. Nonostante le più tipiche manifestazioni cliniche siano state ampiamente descritte, poco si conosce riguardo la prognosi a lungo termine di questa sindrome. Obiettivo del nostro studio è di descrivere le caratteristiche elettrocliniche di un gruppo di pazienti con diagnosi di EMA e di valutare la presenza di eventuali fattori prognostici che ne influenzino il decorso.

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di EMA afferenti al nostro centro e sono state valutate retrospettivamente le caratteristiche cliniche ed EEG all'esordio di malattia e all'ultimo follow-up. Sono stati inclusi i pazienti per i quali fossero disponibili informazioni cliniche per almeno 5 anni dall'esordio di malattia. Endpoint primario è stato il raggiungimento della condizione di "seizure freedom" definita come assenza di crisi per almeno due anni all'ultimo follow-up.

Sono stati inclusi nello studio 38 pazienti con diagnosi di EMA. Otto pazienti (21.1%) sono stati considerati "seizure-free" all'ultimo follow-up. Nei pazienti "non seizure-free" è stata riscontrata una significativa maggiore frequenza di sensibilità alla chiusura degli occhi sia clinica che EEG e di fotosensibilità all'EEG all'ultimo follow-up ed una maggiore frequenza di caratteristiche focali delle anomalie EEG.

I risultati dello studio confermano che l'EMA è una sindrome caratterizzata da un'elevata frequenza di farmacoresistenza. A differenza di quanto noto finora, nel nostro gruppo di pazienti la persistenza all'EEG di fotosensibilità e sensibilità alla chiusura degli occhi sembra predire la ricorrenza di crisi e si associa ad una peggiore prognosi.

### *Bibliografia*

- 1. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:57-66.*
- 2. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? Epilepsia. 2009 May;50 Suppl 5:15-9.*



***Peculiari caratteristiche elettro-cliniche predicono la positività all'analisi SNP-array in pazienti adulti affetti da epilessia e disabilità intellettiva***

*T. Martino, M.G. Pascarella, M.T. Di Claudio, C. Avolio, G. d'Orsi*

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

Obiettivo dello studio è la valutazione delle caratteristiche elettro-cliniche dell'epilessia in soggetti con disabilità intellettiva e analisi SNP-array positiva.

62 pazienti adulti ( $29.16 \pm 10.09$  anni) affetti da disabilità intellettiva e da un fenotipo epilettico non inquadrabile in patologie sindromiche sono stati sottoposti ad analisi SNP-array, studio elettro-clinico con monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati, e a RM/TC encefalo. Un totale di 38 variabili dicotomiche sono state utilizzate per creare 3 modelli statistici: il primo considerava le variabili legate a caratteristiche demografiche, cliniche e di neuroimmagine, il secondo variabili legate alla storia epilettologica, il terzo variabili legate a caratteristiche EEGgrafiche. I tre modelli sono stati analizzati mediante un modello di regressione logistica ordinale multi-step, usando come variabile dipendente la positività all'esame di SNP-array.

Nel 54.84% (34/62) sono state identificate CNVs, di cui il 27.4% (17/62) ad alto score di patogenicità, e 27.4% (17/62) a significato incerto, mentre nel 45.2% (28/62) l'analisi SNP-array ha dato esito negativo. L'analisi del primo modello statistico ha messo in evidenza una significativa associazione della presenza di malformazioni corticali ( $p < 0.05$ ) alla negatività dell'esame SNP-array. L'analisi del secondo modello ha mostrato come significative la presenza di assenze ( $p = 0.004$ ), pseudo-assenze ( $p = 0.019$ ), crisi toniche ( $p = 0.0057$ ) nel gruppo di pazienti con CNV ad alto score di patogenicità, mentre la farmacoresistenza è associata a negatività allo SNP-array ( $p = 0.001$ ). L'analisi multivariata delle caratteristiche EEGgrafiche ha documentato come significativa la presenza di anomalie epilettiformi diffuse ( $p = 0.059$ ) nel gruppo positivo allo SNP-array.

Peculiari caratteristiche elettro-cliniche (pseudo-assenze, crisi toniche, anomalie epilettiformi diffuse) emergono in pazienti adulti con epilessia e disabilità intellettiva, e positività all'analisi SNP-array.



## ***Coinvolgimento del lobo frontale nella malattia di Lafora: uno studio 18FDG-PET cerebrale***

*E. Carapelle, S. Modoni\*, C. Avolio, G. d'Orsi*

*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*  
*\*Istituto di Medicina Nucleare, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*

Investigare con 18FDG-PET cerebrale i cambiamenti metabolici nella malattia di Lafora e determinare correlazioni con il pattern cognitivo.

Sono stati studiati 2 pazienti (21 e 28 anni) con epilessia farmaco-resistente e crisi tonico-vibrotorie ad attuale cadenza pluri-mensile, mioclono corticale prevalentemente posturale e d'azione, sindrome cerebellare, deterioramento cognitivo, mutazioni nel gene EMP2A. Alla valutazione neuropsicologica (a tre anni dall'esordio) i pazienti presentavano un danno marcato delle funzioni esecutive. La 18FDG-PET cerebrale è stata eseguita dopo cinque anni (paziente 1), e dopo sette e nove anni (paziente 2) dall'esordio dell'epilessia. Sei soggetti, appaiati per sesso ed età, sono stati usati come gruppo di controllo. I file PET sono stati processati in SPM12 ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)). Le variazioni dell'uptake del glucosio sono state indagate usando un test t di student a due code.

Con approccio voxel wise, l'analisi PET cerebrale ha mostrato un'area di ipometabolismo statisticamente significativa ( $p_{FWE} < 0.05$ ) nelle regioni frontali nel paziente 1 e nel primo esame del paziente 2. L'analisi della seconda PET del paziente 2 ha evidenziato anche un'area di ipometabolismo nel lobo occipitale destro ( $p_{FWE} < 0.05$ ).

Questo è uno dei primi studi di PET cerebrale quantitativa che ha identificato le aree di coinvolgimento cerebrale nella malattia di Lafora. Nel particolare, i nostri risultati hanno svelato un prevalente coinvolgimento di strutture cerebrali frontali.



***Valutazione semiquantitativa e quantitativa della sclerosi ippocampale. Studio pilota in una casistica multicentrica a 3T nella temporal lobe epilepsy (progetto 3TLE)***

*P. Vitali<sup>1</sup>, P. Summers<sup>1</sup>, F. Palesi<sup>1</sup>, C. Wheeler-Kingshott<sup>1</sup>, V. De Giorgis<sup>1</sup>, P. Veggiotti<sup>1</sup>, E. Perucca<sup>1</sup>, V. Mariani<sup>1,2</sup>, A. Citterio<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, L. Antelmi<sup>3</sup>, C. Maccagnano<sup>3</sup>, G. Didato<sup>3</sup>, L. Mirandola<sup>4</sup>, M. Malagoli<sup>4</sup>, S. Meletti<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>*IRCCS Ist. Neurologico C. Mondino, Pavia*

<sup>2</sup>*Centro chirurgia epilessia C. Munari, Ospedale Niguarda, Milano*

<sup>3</sup>*Epileptology and Experimental Neurophysiology Unit, IRCCS Ist. Neurologico Carlo Besta, Milano*

<sup>4</sup>*Department of Neuroscience, Division of Neurology, Ospedale Policlinico, Modena*

La diagnosi neuroradiologica di sclerosi dell'ippocampo si basa su due reperti: l'atrofia e l'alterazione di segnale. In questo casistica multicentrica RM 3T, si è valutato l'accuratezza della volumetria ippocampale rispetto all'analisi ispettiva.

6 volontari sani e 28 pazienti (34.3±12.6 anni) con epilessia temporale farmacoresistente candidati ad interventi chirurgici. Nell'ambito del progetto multicentrico, tutti i pazienti sono stati studiati con un protocollo strutturale omogeneo, tra cui le sequenze T2 TSE coronale (TR=8400, TE=71, FA=150, voxel size: 0.4\*0.4\*2.5 mm) e T1 volumetrica (TR=17, TE= 2.4, FA=24, voxel size: 1\*1\*1 mm).

In tutti i soggetti, un neuroradiologo ha valutato le immagini T2 coronali, classificando in cieco alla diagnosi il grado di atrofia dell'ippocampo secondo la scala MTA (1), mentre la volumetria dell'ippocampo è stata ottenuta tramite il tool STEPS (2). La volumetria ippocampale normalizzata al volume intracranico individuale è stata valutata sia rispetto al gruppo di controllo, sia come asimmetria interemisferica.

Mentre l'analisi neuroradiologica ha permesso l'identificazione di 9 pazienti con i segni della sclerosi dell'ippocampo, con la volumetria ippocampale si sono identificati 8 pazienti con ippocampo significativamente atrofico rispetto ai soggetti di controllo, e ben 11 pazienti con un'asimmetria interemisferica del volume degli ippocampi.

La volumetria dell'ippocampo è in grado di identificare pazienti con sclerosi dell'ippocampo di grado lieve, senza evidente atrofia all'analisi ispettiva neuroradiologica (3,4). Opportunamente combinata con la misura dell'alterazione di segnale, la volumetria potrebbe essere utilizzata per predire il grado istologico della sclerosi ippocampale secondo la classificazione ILAE (5).

***Bibliografia***

- 1. P. Scheltens, D. Leys, F. Barkhof, Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 Oct; 55(10): 967-972.*
- 2. M. Jorge Cardoso MJ, Leung K, Modat M, et al. STEPS: Similarity and Truth Estimation for Propagated Segmentations and its application to hippocampal segmentation and brain parcellation*
- 3. Hammers A, Heckemann R, Koeppe MJ, et al. Automatic detection and quantification of hippocampal atrophy on MRI in temporal lobe epilepsy: a proof-of-principle study. Neuroimage 2007;36:38 - 47*
- 4. Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. Radiology 2012;264:542-50*
- 5. Blümcke U, Thom M, Aronica E, International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. Epilepsia. 2013; 54:1315-29.*



***La stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) catodica riduce la frequenza delle crisi e modula la connettività funzionale della zona epilettogena in pazienti con epilessia del lobo temporal***

G. Assenza<sup>1</sup>, C. Cottone<sup>2</sup>, F. Tecchio<sup>2</sup>, G. Pellegrino, C. Campana<sup>4</sup>, C. Porcaro<sup>2</sup>, A. Cancelli<sup>2</sup>, F. Assenza<sup>1</sup>, G. Di Pino<sup>1</sup>, M. Tombini<sup>1</sup>, V. Di Lazzaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campus Biomedico University of Rome, Clinical neurology, Roma

<sup>2</sup>ISTC – CNR, Laboratory of Electrophysiology for Translational NeuroScience (LET'S), Roma

<sup>3</sup>IRCCS San Camillo, Laboratorio Neurofisiologia, Venezia

<sup>4</sup>University of Milan, Department of Biomedical and Clinical Sciences “L. Sacco”, Milano

La neuromodulazione rappresenta l'unica speranza per migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente (EFR) che non possono beneficiare della rimozione chirurgica della zona epilettogena (ZE). La stimolazione transcranica a corrente continua catodica (ctDCS) inibisce non invasivamente l'eccitabilità corticale, abnormemente incrementata nella ZE, ma la sua efficacia sulle crisi e nel modulare la connettività della ZE non è nota.

Confrontare l'efficacia di ctDCS e sham-ctDCS (20 minuti, 1mA) nel ridurre le crisi e modulare la connettività funzionale (CF) della ZE nell'EFR.

Dopo 7 giorni di diario, dieci pazienti con EFR temporale (4 maschi; 42±15,7anni, 4 sintomatici; 5 ZE destre) sono stati randomizzati a ctDCS o sham-ctDCS (giorno 8). Dopo 30 giorni, i pazienti eseguivano la stimolazione opposta e dopo altri 7 giorni lo studio si concludeva. Il catodo della ctDCS è posto sulla ZE e l'anodo sulla regione omologa controlaterale. Prima e dopo le stimolazioni, è stata acquisita una video-EEG di 1 ora per contare le anomalie epilettiche (AE).

La ctDCS ha ridotto la percentuale settimanale delle crisi più della sham-ctDCS (-71±33% ctDCS vs 25±125% sham-ctDCS; Z=-2.201, p=0,028). Non differenze nelle AE tra ctDCS e sham-ctDCS (p>0,200). Nessun paziente ha riportato un peggioramento di frequenza/intensità delle crisi. La CF cambia solo dopo ctDCS in tutti i pazienti e coinvolge la ZE nel 71% delle nuove connessioni.

La ctDCS individualizzata riduce la frequenza delle crisi nell'EFR temporale senza alcun problema di sicurezza. I cambiamenti della CF possono aiutare a spiegare gli effetti della ctDCS.



## *Funzioni linguistiche e memoria di lavoro in pazienti affetti da epilessia del lobo frontale: neuropsicologia e risonanza magnetica funzionale*

*L. Caciagli, C. Vollmar, M. Centeno, P. Thompson, J. Duncan, M. Koepp*

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

L'epilessia del lobo frontale (FLE) rappresenta una frequente forma di epilessia focale farmacoresistente, le cui comorbidità cognitive sono scarsamente caratterizzate. Un numero ridotto di studi<sup>1-3</sup> ha riportato alterazioni delle funzioni linguistiche ed esecutive. I correlati di neuroimmagine di tale disfunzione non sono altresì noti.

Abbiamo reclutato 45 pazienti FLE non-lesionali (25 FLE sinistra/20 destra) e 20 controlli sani, sottoposti a: 1) un'estesa valutazione neuropsicologica, caratterizzante quoziente intellettivo, ragionamento verbale, linguaggio e funzioni esecutive (inclusa la memoria di lavoro); 2) quattro paradigmi di risonanza magnetica funzionale (fMRI)-3T, due dei quali volti a testare le funzioni linguistiche [a] fluenza verbale/b) generazione di verbi semanticamente correlati a un dato sostantivo] e due per valutare memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale (varianti del classico "N-back" task<sup>4</sup>).

Rispetto ai controlli, i pazienti presentano disfunzione cognitiva nella maggior parte dei domini valutati. Durante i compiti linguistici, i pazienti con FLE sinistra e destra mostrano ipo-attivazione delle circonvoluzioni frontali inferiore e media sinistre, con iper-reclutamento di strutture omologhe controlaterali. Durante i compiti di memoria di lavoro, i pazienti con FLE presentano ridotta attivazione di aree compito-correlate fronto-parietali, più marcata nell'emisfero epilettogeno. Per entrambe le tipologie di paradigma, nei pazienti si verifica iperattivazione di aree fronto-parietali mediane appartenenti al 'default-mode network'<sup>5</sup>.

In pazienti con FLE, sia sinistra che destra, si denota una marcata disfunzione delle reti neurali che mediano linguaggio e memoria di lavoro, con iper-reclutamento di strutture omologhe contro-laterali. L'iperattivazione del 'default-mode network' indica un'alterata segregazione delle reti funzionali nella FLE.

### *Bibliografia*

- 1. Upton, D. and Thompson, P.J., Epilepsy Research, 1996*
- 2. McDonald CR. et al., Epilepsy & Behavior, 2005*
- 3. Exner C. et al., Seizure, 2002*
- 4. Kumari V. et al., Biological Psychiatry, 2009*
- 5. Buckner et al., Ann N Y Acad Sci, 2008*





## *Analisi dell'asimmetria facciale in epilessia*

*S. Balestrini<sup>1</sup>, K. Chinthapalli<sup>1</sup>, M. Suttie<sup>2,3</sup>, P. Hammond<sup>2,3</sup>, S.M. Sisodiya<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London - UK*

<sup>2</sup>*Nuffield Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Oxford, Oxford - UK*

<sup>3</sup>*Institute of Biomedical Engineering, Old Road Campus Research Building, Oxford - UK*

Le correlazioni genotipo-fenotipo sono molto importanti per comprendere lo spettro della variabilità clinica in epilessia. In questo studio, abbiamo utilizzato nuove tecniche di analisi del fenotipo, la stereofotogrammetria ed il 'dense surface modelling' (DSM), per analizzare l'asimmetria facciale in pazienti con epilessie focali, con l'obiettivo di identificare nuove opportunità per l'analisi della componente genetica.

Abbiamo incluso consecutivamente 859 pazienti affetti da epilessia afferenti al 'National Hospital for Neurology and Neurosurgery' di Londra (UK). Abbiamo utilizzato stereofotogrammetria e DSM per analizzare l'asimmetria facciale in pazienti con epilessia e confrontarla con quella di 205 controlli sani.

Casi con epilessia focale sintomatica associata a lesioni unilaterali hanno dimostrato avere un maggiore grado di asimmetria facciale rispetto a controlli sani ( $p < 0.001$ , two-sample t-test), a differenza di casi con epilessia focale criptogenica o epilessia generalizzata idiopatica, dove la differenza non è risultata statisticamente significativa. Abbiamo incluso nell'analisi fattori potenzialmente confondenti, quali età, sesso e storia di trauma o chirurgia facciali.

Lo sviluppo della struttura facciale è guidato da complesse interazioni molecolari tra l'ectoderma superficiale e le cellule sottostanti del poroencefalo e della cresta neurale. Un substrato genetico comune allo sviluppo facciale e cerebrale può contribuire a spiegare differenze in asimmetria facciale in casi di epilessia focale sintomatica. Stereofotogrammetria e DSM rappresentano una rilevante tecnica per ottenere fenotipi più accurati al fine di una migliore comprensione dei dati genetici, una maggiore discriminazione tra varianti genetiche deleterie e non, ed un'ulteriore comprensione della genetica dello sviluppo facciale e del sistema nervoso.



## *La gestione sul territorio della prima crisi epilettica nella Provincia di Udine: fotografia di un biennio*

*M. Fanzutti<sup>1</sup>, G. Pauletto<sup>2</sup>, R. Budai<sup>2</sup>, C. Lettieri<sup>2</sup>, G. Trillò<sup>3</sup>, C. Filippetto<sup>3</sup>, F. Pertoldi<sup>4</sup>, R. Eleopra<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Medicina d'Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Udine*

*<sup>2</sup>SOC Neurologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine*

*<sup>3</sup>Centrale Operativa 118 ed Elisoccorso, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine*

*<sup>4</sup>SOC Pronto Soccorso-Medicina d'Urgenza, San Daniele del Friuli*

La prima crisi epilettica è un'urgenza medica che viene spesso valutata primariamente in ambito extra-ospedaliero.

Analisi retrospettiva delle schede 118, di tutti i Pazienti con Visita Neurologica Urgente per prima crisi epilettica nel biennio 2014-2015.

Su 321 pazienti dimessi con diagnosi di prima crisi epilettica, 251 (78,2%) hanno contattato il 118: età media 64,4 anni (range 17-95), 57% maschi e 43% femmine, caratteristiche sovrapponibili alla popolazione generale dei pazienti con prima crisi. Il 66% delle chiamate è diurna, il 29,5% nel week-end o festivi. Al dispatch, il mezzo viene inviato prevalentemente in codice giallo (60%) per "convulsioni" (17%), perdita di coscienza (17%), ictus (16%) o altri mimics, per epifenomeni della crisi (es: insufficienza respiratoria). Come parametri vitali, si osservano: pressione arteriosa massima 149 mmHg (80-260), minima 84 mmHg (40-180), frequenza cardiaca 98 (40-185), saturazione 95% (67-100), GCS 11 (3-15), glicemia 142 mg/dL (74-340), temperatura 37°C (35.6-40.3). Il soccorso avviene soprattutto ad opera di un infermiere (65%), prevalentemente a domicilio (70%), spesso nel paziente istituzionalizzato (11%). In 40 pazienti, si è verificato un traumatismo. Nel 91% degli interventi, è presente un testimone diretto dell'evento. Farmaci sono stati somministrati in 41 pazienti, soprattutto benzodiazepine, ma anche TPS. Un paziente è stato intubato.

L'approccio al Paziente con prima crisi epilettica nel contesto extra-ospedaliero è frequente e riveste notevole importanza nell'iter diagnostico. L'anamnesi, il racconto dei testimoni, i parametri vitali aiutano il Neurologo nella diagnosi di prima crisi epilettica.

### *Bibliografia*

- 1. Osborne A, Taylor L, Reuber M, et al. Pre-hospital care after a seizure: Evidence base and United Kingdom management guidelines. Seizure 2015; 24:82-87.*
- 2. Michael GE, O'Connor RE. The diagnosis and management of seizures and status epilepticus in the prehospital setting. Emerg Med Clin North Am. 2011 Feb;29(1):29-39.*
- 3. Teran F, Harper-Kirksey K, Jagoda A. Clinical decision making in seizures and status epilepticus. Emerg Med Pract. 2015 Jan;17(1):1-24.*



## ***Epilessia del lobo temporale con coinvolgimento unilaterale e bilaterale a confronto: un'analisi delle caratteristiche neuropsicologiche***

*M. Baggio<sup>1</sup>, M. Da Rold<sup>1</sup>, E. Osanni<sup>1</sup>, F. Fabbro<sup>2</sup>, P. Bonanni<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Istituto Scientifico E. Medea, Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano*

<sup>2</sup>*Università di Udine, Dipartimento di Medicina, Udine*

L'epilessia del lobo temporale (TLE) con un coinvolgimento ictale bilaterale (BTLE) è una forma di TLE le cui caratteristiche cliniche devono essere chiaramente riconosciute in quanto i pazienti con BTLE non sono buoni candidati alla chirurgia dell'epilessia. Non è presente in letteratura uno studio neuropsicologico che tenti di identificare un profilo specifico delle BTLE.

Individuare delle specifiche caratteristiche neuropsicologiche nella BTLE, al fine di apportare un significativo contributo all'iter prechirurgico.

Studio retrospettivo che confronta i dati neuropsicologici di 18 pazienti con BTLE (età media 39,89 anni) con quelli pre-operatori di 17 pazienti con TLE unilaterale (UTLE) (età media 33,80 anni). Test utilizzati: scala WAIS-R (QIV, QIP e QIT); valutazione della memoria a breve e lungo termine verbale e visiva; prove attentive.

I due gruppi differiscono a livello del QIV (media BTLE = 75,94 versus media UTLE = 85,47), del QIP (media BTLE = 81,72 versus media UTLE 89,12), e del QIT (media BTLE = 80,31 versus media UTLE 85,60). La memoria a lungo termine verbale risulta compromessa nel 45,5 % dei BTLE, rispetto al 10% dei UTLE. Inoltre, nella prova di memoria a lungo termine visuospatiale, la performance dei UTLE risulta ai limiti della norma (10 percentile), mentre la prestazione dei BTLE si colloca al di sotto del cut-off clinico (<10 percentile).

La valutazione neuropsicologica contribuisce a delineare un profilo neuropsicologico specifico per i BTLE e a differenziare i due tipi di epilessia: i pazienti con BTLE presentano una più ampia compromissione delle funzioni neuropsicologiche e un minor livello di QI.

### *Bibliografia*

*1. Didato G., Chiesa V., Villani F., Pelliccia V., Deleo F., Gozzo F., Canevini M.P., Mai R., Spreafico R., Cossu M., Tassi L. Bitemporal epilepsy: a specific anatomico-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. Seizure 31, 2015; 112-119.*



## ***Profilo Neuropsicologico di pazienti affetti da Epilessia con crisi ipermotorie in sonno (Sleep-related Hypermotor Epilepsy -SHE)***

*L. Licchetta<sup>1,2</sup>, R. Poda<sup>1</sup>, L. Vignatelli<sup>1</sup>, C. Zenesini<sup>1</sup>, N. Pilolli<sup>2</sup>, V. Menghi<sup>2</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, L. Di Vito<sup>1</sup>, F. Provini<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli studi di Bologna

Studio neuropsicologico sistematico di coorte rappresentativa di pazienti con SHE.

Studio osservazionale trasversale che include pazienti con diagnosi di SHE clinica/confermata<sup>1</sup>. Pazienti con  $QI > 80$  e  $MMSEc > 23.8$  hanno eseguito una batteria neuropsicologica standardizzata. Fisher's exact test e Wilcoxon Rank-Sum sono stati utilizzati per correlazioni con variabili cliniche.

60 pazienti inclusi (M/F:28/32). Il  $QI$  (range:45-138) evidenziava differenze significative tra prove verbali e di performance (media  $93.38 \pm 19.50$  vs  $101.35 \pm 21.10$ ;  $p < 0.0001$ ). Undici pazienti con deficit cognitivi e 2 drop-out non hanno completato la batteria estesa. Dei rimanenti 49 pazienti, 23(46.9%) mostravano deficit in almeno un test: fluenza fonemica, 12(24.5%); memoria, 12(24.5%); stroop 11(22.4%); working memory, 5(10.2%).

Tra le variabili cliniche, l'esame obiettivo neurologico (EON) patologico correlava con punteggi peggiori alla WAIS ( $66.67\%$  vs  $7.69\%$ ,  $p: 0.029$ ) e MMSE ( $24.52 \pm 5.7$  vs  $28.03 \pm 1.45$ ,  $p: 0.010$ ); la variabile "Any underlying brain disorder" (EON e/o RMN cerebrale patologica) era associata a deficit di memoria verbale ( $30\%$  vs  $2.63\%$ ,  $p: 0.025$ ) e attenzione/controllo inibitorio ( $50\%$  vs  $15.38\%$ ,  $p: 0.033$ ). Pazienti con storia di stato di male epilettico e prognosi negativa mostravano score significativamente inferiori in prove di shifting ( $65.4 \pm 18.51$  vs  $46.18 \pm 23.15$ ,  $p: 0.035$ ;  $50.12 \pm 23.47$  vs  $30.83 \pm 8.9$ ,  $p: 0.02$ ), mentre pazienti con crisi secondariamente generalizzate avevano performance di working memory peggiori ( $3.56 \pm 1.04$  vs  $4.27 \pm 1.06$ ,  $p: 0.049$ ).

Pazienti con SHE mostrano un profilo di alterazione neuropsicologica caratterizzato da  $QI$  verbale significativamente peggiore rispetto a quello di performance, deficit in fluenza fonemica, memoria, funzioni esecutive selettive. EON e RMN patologici, insieme a variabili di severità clinica correlano con prestazioni inferiori in test di intelligenza, memoria verbale e attenzione/controllo inibitorio.

### *Bibliografia*

1. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016; 86(19):1834-42. Riferimenti



## *Cognizione sociale ed epilessia del lobo temporale: studio multicentrico*

A.R. Giovagnoli<sup>1</sup>, A. Parente<sup>1</sup>, R. Ciuffini<sup>2</sup>, K. Turner<sup>3</sup>, B. Pucci<sup>4</sup>, C. Scalera<sup>5</sup>, A. Maialetti<sup>6</sup>, R. Sapone<sup>7</sup>, G. Strigaro<sup>8</sup>, F. Villani<sup>1</sup>, G. Tallarita<sup>1</sup>, G. Vatti<sup>4</sup>, M. Maschio<sup>6</sup>, A. Vinci<sup>7</sup>, A. Magaudda<sup>5</sup>, A.M. Marrelli<sup>9</sup>, E. Beghi<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento MeSVA Università dell'Aquila, L'Aquila

<sup>3</sup>Azienda ospedaliera San Paolo, Polo Universitario, Milano

<sup>4</sup>AOU Senese Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, Siena

<sup>5</sup>Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Medicina Clinica, Messina

<sup>6</sup>Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, UOSD Neurologia, Roma

<sup>7</sup>Centro Regionale Epilessia & Università degli Studi "Magna Grecia", Catanzaro

<sup>8</sup>Azienda Ospedaliera-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

<sup>9</sup>U.O.C Neurofisiopatologia-Centro Epilessie, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

<sup>10</sup>Istituto Mario Negri, Milano

La cognizione sociale è un ampio dominio cognitivo che comprende la teoria della mente (ToM), l'empatia, la comprensione di comportamenti in situazioni sociali e la sensibilità a regole morali e convenzionali. Questo studio multicentrico è il primo a valutare questi aspetti nei pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT), mirato a caratterizzarne il profilo ed esplorarne i fattori predittivi.

Presso 8 centri epilessia Italiani, 50 pazienti con ELT e 50 soggetti sani di controllo (18-80 anni, almeno 5 anni di scuola, patologia cerebrale unica, nessun intervento neurochirurgico né patologia psichiatrica o sistemica grave) sono stati valutati mediante i test: Riconoscimento di gaffée (RG), Riconoscimento delle Situazioni Sociali (RSS), Distinzione Morale/Convenzionale (DMC) e Questionario empatico (QE) e la Symptoms Check List 90R (SCL90R).

I pazienti ed i controlli erano simili nel tipo di lavoro, livello di reddito, età, sesso, stato civile e numero di familiari. L'analisi multivariata (età e scolarità covariate) ha mostrato nei pazienti, rispetto ai controlli, punteggi inferiori ai test RG e RSS e frequenti sintomi ossessivi-compulsivi e paranoidei. I punteggi dei test di cognizione sociale dei pazienti erano predetti dai sintomi psicopatologici, dal livello di reddito e dalla frequenza critica.

Questi dati suggeriscono che, nell'adulto con ELT, la cognizione sociale ha un pattern disomogeneo, influenzato sia dalla gravità dell'epilessia che da fattori psichici e socioeconomici. Risulta pertanto un valido indicatore della disabilità associata alla ELT, suscettibile di interventi a più livelli. L'empatia e la sensibilità morale possono rappresentare una riserva mentale nei processi di adattamento relazionale e sociale.

### *Bibliografia*

1. Stone et al., 1989

2. Prior, Marchi e Sartori, 2003



***Stereotipia delle crisi psicogene non epilettiche (PNES) e delle crisi epilettiche del lobo temporale (TLS): uno studio sistematico dei comportamenti ictali tramite Video-EEG***

*A. Vogrig<sup>1,2</sup>, J.C. Hsiang<sup>2</sup>, J. Parvizi<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Clinica Neurologica e di Neuroriabilitazione, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine*

*<sup>2</sup>Stanford Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford - US*

Scopo del presente studio è quello di analizzare la stereotipia degli attacchi nelle crisi del lobo temporale (TLS) e nelle crisi psicogene non-epilettiche (PNES), in quattro domini principali: durata, tipo, continuità e sequenza dei comportamenti ictali.

I dati video-EEG di 20 pazienti affetti da TLS e 20 pazienti con PNES sono stati analizzati. A priori, è stata definita una sequenza di 59 comportamenti ictali possibili. Di ogni comportamento ictale è stata registrata la durata, l'eventuale sovrapposizione con altri comportamenti, oltre che la sequenza degli stessi.

In totale, 138 crisi sono state registrate (90 PNES, 48 TLS). La durata degli eventi ictali è risultata significativamente superiore nelle PNES (mediana: 143 secondi) rispetto alle TLS (68 secondi) (p-value: 0,002), e con maggior variabilità di durata (p-value: 0,005). Non è stata trovata alcuna differenza significativa tra la consistenza della sequenza ed il tipo dei comportamenti ictali nei due gruppi. La densità di "pause" (intervallo all'interno della crisi esente da comportamenti ictali) è risultata significativamente superiore nelle PNES (p-value: 0,012). La presenza di 2 "pause" durante un attacco conferisce di per sé alla crisi una probabilità del 69% di essere non-epilettica, mentre solo del 30% di essere epilettica.

La durata degli attacchi e la fluttuazione degli eventi ictali (pattern "on-off") permette di distinguere PNES da TLS. I nostri dati suggeriscono che la stereotipia degli attacchi, in termini di consistenza di sequenza e tipo di comportamento ictale, invece, non permettono di distinguere PNES da TLS.



## ***Studio di psicopatologia in soggetti con “Psychogenic Non Epileptic Seizures” (PNES): risultati preliminari***

*I. Martino<sup>1</sup>, A. Bruni<sup>2</sup>, G. Borzì<sup>1</sup>, A. Cerasa<sup>1</sup>, P. De Fazio<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *U.O. Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro*

<sup>2</sup> *U.O. Psichiatria, Università Magna Graecia, Catanzaro*

Le PNES sono crisi parossistiche involontarie che rispecchiano contenuti critici dell'epilessia, senza alterazioni organiche o elettroencefalografiche [1]. Sebbene l'alta comorbidità fra depressione e PNES sia nota, le caratteristiche complessive dei pazienti non sono state studiate a fondo [2,3]. Il nostro obiettivo è evidenziare caratteristiche psicopatologiche e di personalità di 10 soggetti PNES consecutivi con lieve-moderata depressione, paragonandoli a soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore (DDM), di uguale severità.

Sono stati reclutati 10 soggetti con PNES e 10 con DDM, ai quali sono stati somministrati: SCL-90R (Symptom Checklist); TCI-R (Temperament and Character Inventory) TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale); BDI (Beck Depression Inventory) HAMA (Hamilton Anxiety Scale), SDQ-20 (Somatoform Dissociation Questionnaire). L'analisi statistica è stata effettuata mediante ANOVA con livello di significatività  $p < 0.05$ , utilizzando l'età come covariata.

L'analisi tra gruppi non ha evidenziato differenze significative in quasi tutti i costrutti ad eccezione per l'alessitimia ( $p < 0.001$ ), la dissociazione somatoforme ( $p < 0.001$ ) e per la scala SOM dell'SCL-90 ( $p < 0.001$ ). Tutti i pazienti PNES hanno punteggi clinicamente rilevanti nelle scale BDI e HAMA ( $19,22 \pm 12,4$  e  $24,7 \pm 7,9$ ).

La difficoltà a verbalizzare le emozioni e la tendenza a trasferirle sul piano somatico caratterizzano i soggetti PNES rispetto ai pazienti depressi. I dati confermano altresì la significativa comorbidità fra PNES e sintomi ansioso-depressivi. I due sottogruppi condividono il presupposto psicopatologico del disturbo, ma non il modo in cui si presenta sul piano fenomenologico, e giustificerebbero il razionale d'impiego e la documentata efficacia di alcune psicoterapie nel trattamento delle PNES.

### *Bibliografia*

1. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology*, 1996, 46: 1499-150

2. O'Brien FM, Fortune GM, Dicker P, O'Hanlon E, Cassidy E, Delanty N, Garavan H, Murphy KC. Psychiatric and neuropsychological profiles of people with psychogenic nonepileptic seizures, *Epilepsy Behav*, 2015, 43:39-45

3. Bruni A, Martino I, Borzì G, Gambardella A, De Fazio P, Labate A. The mystery of unexplained traumatic sudden falls. A clinical case that adds a new feasible cause, *Neurol Sci*, 2017



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ PEDIATRICA*





## ***Sindrome di West: fattori prognostici. Una casistica di 100 pazienti***

*C. Varesio, V. De Giorgis, M. Lombardini, U. Balottin, P. Veggiotti*

*Università degli Studi di Pavia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino - Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Pavia*

La Sindrome di West è un'encefalopatia epilettica ad insorgenza nel primo anno di vita caratterizzata classicamente dalla triade elettroclinica: spasmi, ritardo/deterioramento psicomotorio e tracciato elettroencefalografico caratteristicamente ipsaritmico.

In questo studio retrospettivo a lungo termine descriveremo una popolazione dei soggetti con Sindrome di West con particolare attenzione a possibili fattori che possano influenzare/determinare l'outcome a lungo termine dei pazienti con particolare attenzione all'evoluzione epilettica, cognitiva e clinica generale al fine di individuare un indicatore prognostico di questi pazienti, anche in relazione al trattamento effettuato.

Abbiamo preso in esame un campione di 100 pazienti, afferiti dal 1995 ad oggi presso il nostro istituto, con diagnosi epilettologica di Sindrome di West, indipendentemente dalla diagnosi eziologica. I dati sono stati quindi raccolti in un database creato ad hoc e analizzati statisticamente.

I dati relativi all'età di insorgenza degli spasmi, alla diagnosi eziologica, alla frequenza e semeiologia critica prima, durante e dopo la West, l'obiettività neurologica, l'outcome cognitivo, il trattamento farmacologico e le caratteristiche del tracciato verranno descritti approfonditamente.

I nostri dati confermano, in linea con i dati disponibili in letteratura, come la diagnosi eziologica sia il maggior determinante prognostico, sia in termini di outcome neurologico, cognitivo ed evoluzione del quadro epilettico.

### *Bibliografia*

- 1. Dulac O. What is West Syndrome Brain & Development. Nov;23(7):447-52, 2001*
- 2. Guzzetta F, Cioni G, Mercuri E, Fazzi E, Biagioni E, Veggiotti P, Bancalè A, Baranello G, Epifanio R, Frisone MF, Guzzetta A, La Torre G, Mannocci A, Randò T, Ricci D, Signorini S, Tinelli F Neurodevelopmental evolution of West syndrome: A 2-year prospective study European Journal of Paediatric Neurology; 12 :387– 397, 2008*



## ***Assenze dell'Infanzia: valutazione della risposta alla terapia in una casistica di 126 pazienti***

*M.S. Dettori<sup>1</sup>, S. Casellato<sup>1</sup>, S. Franceschetti<sup>2</sup>, S. Sotgiu<sup>1</sup>, L. Canafoglia<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Diagnosi e Cura dell'epilessia in età evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari, Sassari*

<sup>2</sup>*Neurofisiopatologia ed Epilettologia Diagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

La sindrome con Assenze dell'Infanzia è una forma in cui le crisi sono facilmente controllate dall'inizio del trattamento antiepilettico. Le casistiche riportate in letteratura riportano una percentuale variabile da 20%-50% di farmacoresistenti. Abbiamo esaminato una casistica di soggetti con assenze dell'infanzia al fine di identificare criteri predittivi per una relativa farmacoresistenza.

Sono stati selezionati pazienti con crisi di assenza all'esordio, con correlato EEG di Punta-Onda (PO) a proiezione bilaterale e frequenza intorno a 3 Hz. Sono stati esclusi i pazienti con segni neurologici o componente mioclonica rilevante.

Su 126 pazienti inclusi, 17 hanno esordito prima dei 4 anni. 81 fra 4-9 anni, 28 fra 9-13 anni.

L'80% ha avuto una completa remissione delle crisi dopo l'inizio della terapia con Etosuccimide o Valproato, in modo non correlato con l'età di esordio, a prescindere dal tipo di farmaco utilizzato.

I 25 pazienti che non hanno risposto al primo farmaco avevano un esordio di crisi con distribuzione simile a quella dei pazienti farmacosensibili. Diciannove di questi hanno risposto prontamente ad un secondo farmaco, mentre sei sono risultati farmacoresistenti a più farmaci. In un paziente, è stata riscontrata successivamente una polimicrografia: in un secondo è stata riscontrata una mutazione GLUT1. Il tratto EEG iniziale era indistinguibile rispetto a quello dei pazienti farmacosensibili.

Tra i nostri pazienti, selezionati in base a caratteristiche cliniche ed EEG restrittive vi era comunque una porzione di farmacoresistenti. La valutazione quantitativa del segnale EEG è in corso e potrà fornire ulteriori elementi predittivi di precoce sensibilità ai farmaci antiepilettici.

### *Bibliografia*

*1. J Roger, C Dravet, M Bureau, FE Dreifuss, P Wolf, Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 1985*



***Epilessia Assenze dell'Infanzia e HIHARS: espressioni di un medesimo network?***

*S. Mattozzi, D.M. Simula, G. Pruneddu, S. Dell'Avvento, M.S. Dettori, G.M. Luzzu, M. Fadda, S. Sotgiu, S. Casellato*

*UOC di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, Sassari*

La HIHARS, attività lenta ritmica di grande ampiezza indotta dall'iperventilazione, con compromissione della coscienza e automatismi, finora descritta in soggetti in età evolutiva non affetti da epilessia, rappresenta la risposta estrema dello spettro della fisiologica alterazione della responsività durante l'iperventilazione (HPN) e si esprime elettricamente con onde lente, 2,5–5 Hz, 100–900 microV, ipersincrone e generalizzate.

L' Epilessia Assenze dell'Infanzia (CAE) è una sindrome generalizzata idiopatica età correlata, caratterizzata da assenze tipiche (TA) consistenti in rottura del contatto con frequenza pluriquotidiana, il cui corrispettivo elettroencefalografico è caratterizzato da sequenze generalizzate di Punta-Onda (PO) a 3 Hz, evocate dall'iperventilazione.

Descriviamo due pazienti femmine seguite nel nostro Centro per CAE, responders alla monoterapia con Valproato di Sodio, le quali hanno presentato una HIHARS, la prima durante la fase di cura, e la seconda dopo la guarigione dalla CAE. Descriviamo le caratteristiche elettrocliniche delle due manifestazioni evocate dalla HPN (HIHARS e TA) documentate con video-EEG critico.

Abbiamo descritto due pazienti che hanno presentato CAE e HIHARS, e confermato che il trigger (HPN, a causa dell'alcalosi indotta) e il sintomo principale (restringimento di coscienza) sono simili nelle due manifestazioni. Abbiamo inoltre rilevato una dissociazione temporale dei due fenomeni, osservati nei casi descritti.

Appare importante conoscere le due manifestazioni per evitare il rischio di misdiagnosi. Ipotizziamo che il network responsabile della CAE sia lo stesso implicato nella HIHARS e che canali ionici coinvolti potrebbero agire sullo stesso network, ma in età e con modalità differenti.

***Bibliografia***

- 1. 5% CO<sub>2</sub> inhalation suppresses hyperventilation-induced absence seizures in children. Yang XF, Shi XY, Ju J, Zhang WN, Liu YJ, Li XY, Zou LP. Epilepsy Res. 2014 Feb;108(2):345-8.*
- 2. Isolated P/Q Calcium Channel Deletion in Layer VI Corticothalamic Neurons Generates Absence Epilepsy. Bomben VC, Aiba I, Qian J, Mark MD, Herlitze S, Noebels JL. J Neurosci. 2016 Jan 13;36(2):405-18.*



***Mioclonie e assenze: due « networks » interdipendenti »***

*C.A. Tassinari<sup>1</sup>, M.P. Valenti<sup>2</sup>, A. De Saint Martin<sup>2</sup>, F. Bartolomei<sup>3</sup>, J. Scholly<sup>2</sup>, C. Behr<sup>2</sup>, C. Boulay<sup>2</sup>, E. Hirsch<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Università degli Studi di Bologna*

<sup>2</sup>*Service de Neurologie-Neuropédiatrie, Unité Médico-Chirurgicale des Epilepsies, Université de Strasbourg - FR*

<sup>3</sup>*Explorations Fonctionnelles des Epilepsies, Service de Neurologie, Université de Marseille - FR*

Il quadro sindromico delle epilessie nelle quali crisi di tipo assenza, mioclonie e deficit specifici dell'esame neurologico si associano, rappresenta una forma di difficile inquadramento nosologico. La storia, le caratteristiche elettrocliniche (video elettroencefalografia, VEEG) e poligrafiche, e l'evoluzione aiutano a precisare l'entità patologica. Lo studio poligrafico, in particolare, conferma la topografia e le caratteristiche elettrofisiologiche dell'evento motorio parossistico e permette di stabilirne il rapporto temporale con la scarica critica.

Abbiamo studiato due casi di un'encefalopatia ad esordio infantile in due pazienti. La storia familiare e personale, il fenotipo VEEG /poligrafico dettagliato in veglia e sonno, le analisi eziologiche, sono state condotte nel reparto di epilettologia di Marsiglia (fino al 1970)<sup>1</sup> e di Strasburgo. Le ricerche eziologiche sono state completate per il paziente seguito a Strasburgo.

L'esame VEEG poligrafico ha permesso di registrare delle mioclonie corticali, a riposo e d'azione, erratiche, e delle assenze, tipiche dal punto di vista elettroclinico. La caratteristica peculiare degli episodi critici é rappresentata dalla scomparsa del pattern di attivazione mioclonico EMG al momento dell'apparizione delle scariche di polipunte onda generalizzate. In un caso, un'atassia cerebellare congenita associata ha permesso di sospettare un'eziologia legata ad una citopatia mitocondriale.

L'analisi fenotipica elettroclinica e poligrafica di questi due casi simili suggerisce l'interessante stretto rapporto patofisiologico esistente tra due network funzionali detti «generalizzati» e la loro interdipendenza, -nel caso specifico in un circuito inibitorio da parte dell'input corticale della scarica critica sulle mioclonie- per ora non riportato in letteratura.

*Bibliografia*

1. CA Tassinari et al. 1971, Rev.EEG Neurophysiol, 1, 2, 226 (abs)



## ***Alterazione della percezione del tempo nei bambini con epilessie con crisi di assenza***

*D.L. Di Giacomo<sup>1</sup>, E. Cainelli<sup>1</sup>, S. Trevisan<sup>2</sup>, P. Bisiacchi<sup>2</sup>, C. Boniver<sup>1</sup>, M. Salerno<sup>3</sup>, M. Vecchi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Azienda Universitario Ospedaliera di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova*

<sup>2</sup>*Azienda Universitario Ospedaliera di Padova, Dipartimento di Psicologia Generale, Padova*

<sup>3</sup>*Dipartimento per la promozione della Salute Materno Infantile, Università di Palermo, Palermo*

La percezione soggettiva del tempo è un parametro fondamentale per riuscire a orientarsi nel mondo. Recenti ricerche hanno evidenziato il coinvolgimento di varie componenti cognitive, ed in particolare dell'attenzione, nella percezione del tempo, ed il cui substrato neurobiologico appare essere la corteccia prefrontale<sup>1</sup>.

Dato il primario coinvolgimento delle aree frontali nei bambini con epilessia a tipo assenze (CAE), abbiamo voluto valutarne la prestazione ad un compito di percezione soggettiva del tempo.

Hanno partecipato 18 bambini con CAE, con e senza terapia, e 20 controlli (età media=138,67, DS=29,74, range=6-15 anni). E' stato somministrato un test computerizzato di bisezione temporale, ottenendo i seguenti parametri: accuratezza, PSE (indice di percezione della durata), WR (indice di sensibilità). E' stata eseguita una forma ridotta della Scala di intelligenza WISC-IV come stima del profilo cognitivo e valutato l'effetto della terapia farmacologica sui risultati del test. Le differenze fra i due gruppi sono state analizzate mediante un modello lineare generale, utilizzando le durate temporali degli stimoli come variabile entro soggetti e l'età come covariata.

Differenze significative fra i gruppi emergono in accuratezza ( $p=.029$ ), PSE ( $p=.015$ ) e WR ( $p=.018$ ). Emergono effetti significativi legati alla durata del suono ( $p<.001$ ) ed un effetto dell'età ( $p=.001$ ).

I bambini affetti da CAE hanno presentato maggiori difficoltà rispetto ai controlli nella percezione delle durate temporali, in particolare negli stimoli di durata intermedia.

Un'alterazione nella percezione temporale può avere importanti ricadute nelle abilità scolastiche e quotidiane, in quanto potrebbe compromettere le attività che richiedono capacità di organizzazione e pianificazione.

### *Bibliografia*

*1. Zélanti PS, Droit-Volet S. Cognitive abilities explaining age-related changes in time perception of short and long durations. J Exp Child Psychol. 2011 Jun;109(2):143-57*

*2. Masur DI, Shinnar S, Cnaan A et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. Neurology. 2013 Oct 29;81(18):1572-80*

*3. D'Agati E1, Cermignara C, Casarelli et al. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. Brain Dev. 2012 Nov;34(10):812-7*



## ***Profilo neurocomportamentale nelle epilessie focali dell'età evolutiva all'esordio***

*M. Filippini<sup>1</sup>, A. Boni<sup>1</sup>, T. Messina<sup>1</sup>, A. Russo<sup>1</sup>, M. Santucci<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>1</sup>, S. Bova<sup>2</sup>, A. Krachmalnicoff<sup>2</sup>, V. Leonard<sup>2</sup>, M. Mastrangelo<sup>2</sup>, E. Cainelli<sup>3</sup>, S. Casellato<sup>4</sup>, G. Tola<sup>4</sup>, G.L. Pruneddu<sup>4</sup>, S. Dell'Avvento<sup>4</sup>, M. Da Rold<sup>5</sup>, E. Osanni<sup>5</sup>, P. Bonanni<sup>5</sup>, R. Epifanio<sup>6</sup>, A. Bardoni<sup>6</sup>, C. Passamonti<sup>7</sup>, E. Cesaroni<sup>7</sup>, S. Cappelletti<sup>8</sup>, A. Boccaletti<sup>9</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS ISNB, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>2</sup>ASST Fatebenefratelli Sacco, Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Buzzi, Milano

<sup>3</sup>Università di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova

<sup>4</sup>AOU Sassari, Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Sassari

<sup>5</sup>IRCCS E. MEDEA La nostra famiglia, Epilepsy and Clinical Neurophysiology Unit, Conegliano

<sup>6</sup>IRCCS Eugenio Medea, Clinical Neurophysiology Unit, Bosisio Parini

<sup>7</sup>Ospedali Riuniti di Ancona, Centro Regionale Diagnosi e Cura dell'Epilessia Infantile, SOD Neuropsichiatria Infantile, Ancona

<sup>8</sup>Unità Operativa Semplice di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>9</sup>Ospedale Carlo Poma, Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, Mantova

Numerosi studi mostrano come in età evolutiva l'Epilessia possa interferire fin dall'esordio sul funzionamento di diversi domini neuro comportamentali. Attualmente, esistono pochi studi relativi al funzionamento neuro comportamentale in pazienti con Epilessia focale all'esordio. Inoltre, i risultati ottenuti sono eterogenei data l'inclusione di pazienti senza distinzione chiara rispetto al tipo di epilessia, con Quoziente Intellettivo (QI) borderline tale da rendere meno specifico il profilo neuropsicologico, e con terapia farmacologica, probabile fattore di influenza sul funzionamento. Questo studio prospettico e multicentrico mira a definire il funzionamento neuro comportamentale in pazienti con Epilessia all'esordio, QI nella norma ed in assenza di terapia farmacologica.

Sono stati inclusi 50 pazienti con Epilessia focale di qualsiasi tipo, all'esordio, lesionale e non, di età compresa tra 6 e 13 anni, con QI superiore a 85 e drug-free. Sono state indagate le seguenti funzioni: intelligenza, memoria, linguaggio, attenzione, integrazione visuo motoria, funzioni esecutive, comportamento. Sono state considerate le seguenti variabili elettro cliniche: frequenza delle crisi, focalità e frequenza delle anomalie epilettiformi in veglia e sonno.

I risultati evidenziano un profilo eterogeneo di difficoltà neurocomportamentali fin dall'esordio, in particolare a carico delle funzioni esecutive, anche in associazione a crisi poco frequenti. La frequenza delle anomalie nel sonno NREM tende ad associarsi a maggiori difficoltà neuropsicologiche.

Il nostro studio dimostra che fin dall'esordio e in assenza di farmaco l'epilessia può associarsi a difficoltà neuro comportamentali. I risultati sono discussi rispetto ai networks sottesi e alle implicazioni in termini di trattamento abilitativo e neuropsicologico.

### ***Bibliografia***

1. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE, Jackson DC, Hsu DA, Stafstrom CE, Seidenberg M, Hermann BP. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014, 56(7):635-41.

2. Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): Focusing on executive functions. *Epilepsy Behav.* 2015, 54, 71-79.



## Conseguenze neuro-comportamentali a lungo termine in una popolazione pediatrica con Encefalopatia con punta-onda continua in sonno (CSWS)

V. De Giorgis<sup>a,b</sup>, M. Filippini<sup>c</sup>, J.A. Macasaet<sup>d</sup>, S. Masnada<sup>a,b</sup>, P. Veggiotti<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso, Università di Pavia

<sup>b</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

<sup>c</sup>IRCCS ISNB, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>d</sup>Section of Neurology, Department of Neurosciences Makati Medical Center, Makati – PH

L'encefalopatia con punta-onda continua in sonno (CSWS) è caratterizzata da un pattern EEG con punta-onda continua in corso di sonno non-REM. Clinicamente è presente un'alterazione delle funzioni cognitive con peggioramento neurocomportamentale, indipendentemente dalla frequenza e dalla semeiologia delle crisi.

L'obiettivo del nostro studio è mostrare il profilo neurocomportamentale a lungo termine di pazienti CSWS "idiopatici" ovvero privi di anomalie strutturali, e di identificare eventuali potenziali fattori di rischio sull'outcome clinico.

16 pazienti con CSWS idiopatica tra i 3 e i 16 anni sono stati valutati retrospettivamente, dall'esordio alla remissione. Per tutti i pazienti sono stati valutati longitudinalmente il quadro clinico (età di esordio, lateralizzazione e la localizzazione delle anomalie epilettiformi, spike and wave index, numero di farmaci antiepilettici), comportamentale, cognitivo ed in particolare attentivo, di memoria, le abilità accademiche (lettura e scrittura) e visuo spaziali sia all'esordio che alla remissione.

Il nostro campione dimostra che i pazienti più vulnerabili sono quelli con un esordio precoce di CSWS ( $p = 0,004$ ). L'outcome comportamentale risultava maggiormente compromesso rispetto al neuropsicologico, e per quanto riguarda le abilità accademiche è stato osservato che la via lessicale-semanticò è più colpita rispetto alla fonologica.

Rispetto ai dati di letteratura in cui si illustra un deterioramento cognitivo, il nostro campione dimostra che è più adeguato parlare di "ostacolo" allo sviluppo neuropsicologico, soprattutto per quanto riguarda le abilità verbali in cui spesso è evidenziata una *stagnazione* ma è raro il deterioramento, sebbene le difficoltà comportamentali ed accademiche tendono a persistere anche dopo la risoluzione del CSWS.

### Bibliografia

1. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Avaria MFL, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res* 2013;105:164-73.
2. Pera MC, Brazzo D, Altieri N, Balottin U, Veggiotti P. Long term evolution of neuropsychological competences in encephalopathy with status epilepticus during sleep: a variable prognosis. *Epilepsia*, 2013; 54(7):77-85.3
3. Seri S, Thai JN, Brazzo D, Pisani F, Cerquiglini A. Neurophysiology of CSWS-associated cognitive dysfunction. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):33-6.



***“La scuola non ha paura delle crisi”: Educazione sanitaria sulla gestione delle crisi epilettiche rivolta alle scuole***

*T. Renzetti, I. Pannacci, F. Antonucci, R. Rainò, N. Specchio, F. Vigevano*

*Unità Operativa di Neurologia e Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Il corretto comportamento durante una crisi epilettica riveste un ambito particolarmente difficile da imparare per l'elevato impatto emotivo che questa provoca. Le evidenze scientifiche, hanno dimostrato che l'80% delle crisi che durano più di 5 minuti portano all'instaurarsi dello stato di male.

Lo scopo del progetto è quello di assicurare una corretta gestione delle crisi epilettiche in ambito scolastico, di evitare il ricorso al ricovero per pazienti che presentano crisi epilettiche in ambito scolastico e facilitare l'integrazione dei pazienti affetti da epilessia.

Il progetto ha interessato 460 insegnanti provenienti da oltre 100 istituti educativi della scuola primaria e secondaria nella città di Roma. Sono stati svolti incontri formativi/educativi della durata di due ore, con la proiezione di video, slide ed esempi pratici, rivolti all'acquisizione dei corretti comportamenti e alla modalità di somministrazione dei farmaci.

I risultati ai questionari "ex ante" e "ex-post" dimostrano, significativa riduzione dell'ansia su una scala numerica, un incremento della disponibilità di somministrazione dei farmaci, passata dal 55% al 91%. Il raggiungimento della conoscenza dei comportamenti adeguati che ha raggiunto valori compresi tra il 90 e il 100%. Nell'intervista semi-strutturata rivolta agli istituti, ancora in itinere, sono stati documentati sette episodi di crisi gestiti negli istituti senza il ricorso al ricovero.

Il progetto ha dimostrato un importante incremento della conoscenza dei comportamenti corretti per la gestione del bambino/adolescente in crisi. Ha documentato un importante disponibilità del personale formato, ad una tempestiva e necessaria somministrazione dei farmaci.

***Bibliografia***

- 1. Devinsky, O., Westbrook, L., Cramer, J. (1999). Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. *Epilepsia*, 40, 1715-1720.*
- 2. Mecarelli, O., Messina, P., Capovilla, G., et al. (2015). An educational campaign about epilepsy among Italian primary school teachers. The results of a focused training program. *Epilepsy Behavior*, 42, 93-97.*
- 3. Rau, J., May, T.W., Pfäfflin, M., Heubrock, D., Petermann, F. (2006). Education of children with epilepsy and their parents by the modular education program epilepsy for families, results of an evaluation study. *Rehabilitation*, 45, 27-39.*
- 4. Jones, C., Reilly, C. (2016). Parental anxiety in childhood epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, 57, 529-537.*
- 5. MacLeod, J.S., Austin, J.K. (2003). Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behavior*, 4, 112-117.*





## Fattori prognostici e outcome dell'epilessia dovuta a mutazione del gene PCDH19: studio multicentrico italiano

M. Trivisano<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. Terracciano<sup>2</sup>, C. Marini<sup>3</sup>, D. Mei<sup>3</sup>, F. Darra<sup>4</sup>, P. Accorsi<sup>5</sup>, D. Battaglia<sup>6</sup>, L. Caffi<sup>7</sup>, M.P. Canevini<sup>8</sup>, S. Cappelletti<sup>9</sup>, E. Cesaroni<sup>10</sup>, L. de Palma<sup>1</sup>, P. Costa<sup>11</sup>, R. Cusmai<sup>1</sup>, I. Giordano<sup>5</sup>, A. Ferrari<sup>12</sup>, E. Freri<sup>13</sup>, L. Fusco<sup>1</sup>, T. Granata<sup>13</sup>, T. Martino<sup>14</sup>, M. Mastrangelo<sup>15</sup>, L. Parmeggiani<sup>16</sup>, F. Ragona<sup>13</sup>, F. Sicca<sup>12</sup>, P. Striano<sup>17</sup>, L.M. Specchio<sup>14</sup>, I. Tondo<sup>9</sup>, E. Zambrelli<sup>8</sup>, N. Zamponi<sup>10</sup>, C. Zanusi<sup>11</sup>, M. Vecchi<sup>18</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>4</sup>, R. Guerrini<sup>3</sup>, F. Vigeveno<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>Laboratorio di Genetica Medica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup>Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze

<sup>4</sup>Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Policlinico G.B. Rossi, Verona

<sup>5</sup>Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza, Spedali Civili, Brescia

<sup>6</sup>Unità di Neurologia Pediatrica, Università Cattolica, Roma

<sup>7</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale di Bergamo, Bergamo

<sup>8</sup>Neurologia II, Centro Epilessia, Università di Milano, AO San Paolo, Milano

<sup>9</sup>Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>10</sup>Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Ospedali Riuniti, Ancona

<sup>11</sup>Neuropsichiatria Infantile e Neurologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

<sup>12</sup>Unità di Epilessia, Neuropsicologia, Neurogenetica, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

<sup>13</sup>Neuropsichiatria Infantile IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>14</sup>Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia, Foggia

<sup>15</sup>Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale V. Buzzi, A.O. ICP, Milano

<sup>16</sup>Unità di Neuropsichiatria infantile, Ospedale di Bolzano, Bolzano

<sup>17</sup>Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Università di Genova, Istituto Giannina Gaslini, Genova

<sup>18</sup>Dip.to di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova

Lo spettro clinico dell'epilessia dovuta a mutazione del gene PCDH19 è molto variabile, essendo riportati sia pazienti con epilessia farmacoresistente, disabilità intellettuale (ID) e disturbo dello spettro autistico (ASD) sia pazienti con buon controllo delle crisi e normale sviluppo cognitivo<sup>1</sup>. Scopo di questo studio è definire l'outcome a lungo termine e identificare i fattori prognostici dell'outcome. Sono stati retrospettivamente collezionati i dati genetici, clinici ed EEG di 61 pazienti con epilessia dovuta a mutazione del gene PCDH19, provenienti da 15 centri italiani. I pazienti sono stati divisi in due gruppi a seconda dell'outcome e sono state analizzate le seguenti variabili: mutazione, età di esordio, età al follow-up, tipo di crisi, occorrenza di stato epilettico, anomalie EEG. La ROC analisi è stata utilizzata per verificare la presenza di una eventuale età di riduzione della frequenza delle crisi. All'ultimo follow-up (mediana 12 anni; range 1.9-42.1), 13 pazienti (21,3%) avevano crisi settimanali, mensili, 78,8% crisi annuali, e 12 pazienti (19,7%) erano seizure-free da almeno 2 anni. La curva ROC ha mostrato una riduzione delle crisi dopo 10.5 anni (sensibilità 81.0%; specificità 70.0%). 36 pazienti avevano ID, 31 pazienti ASD. L'età d'esordio dell'epilessia più precoce è risultata l'unico fattore predittivo di ID ( $p=0.05$ ) e ASD ( $p<0.014$ ). Al contrario non sono stati identificati fattori predittivi dell'outcome dell'epilessia. L'età di esordio precoce correla con un outcome peggiore, indipendentemente dall'outcome dell'epilessia. La riduzione della frequenza delle crisi con la pubertà ben correla con l'ipotesi della down-regulation dei neurosteroidi<sup>2</sup>.

### Bibliografia

1. Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:2111-2119.

2. Tan C, Shard C, Ranieri E, Hynes K, Pham DH, Leach D, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet.* 2015 Sep 15;24(18):5250-9.



***Sindrome da deficienza di GLUT1 (GLUT1 DS) e deficit di ormone della crescita: esiste un legame?***

*F. Pinto, M.S. Vari, G. Giudizioso, F. Zara, A. Allegri, M. Maghnie, C. Minetti, P. Striano*

*Istituto G. Gaslini, Istituto G. Gaslini, Genova*

GLUT1 DS è una rara condizione caratterizzata da ritardo psicomotorio, microcefalia, crisi epilettiche e disturbi del movimento associata a mutazioni nel gene SLC2A1. Sono stati riportati alcuni casi con ritardo di crescita staturale e deficit di GH (1,2). Scopo del lavoro è indagare i nostri pazienti GLUT-1 per ritardo di crescita e/o deficit di GH.

Abbiamo investigato 4 pazienti con diagnosi confermata geneticamente di GLUT-1. L'accrescimento staturale è stato monitorato alle visite di follow-up e i valori sono stati confrontati, qualora possibile, con quelli rilevati alla nascita e al momento della diagnosi di GLUT-1. Sono stati dosati i livelli ematici di GH e di IGF-1. In caso di deficit sono stati eseguiti tests di secondo livello per valutare il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi IGF-I.

Tre pazienti su 4 presentano un deficit staturale. In un caso, è stato riscontrato un valore ridotto di GH e conseguentemente avviata terapia sostitutiva, con beneficio. Solo una paziente, con deficit staturale, ma valori di GH nella norma, ha effettuato dieta chetogena per epilessia farmaco-resistente.

Benché lo spettro clinico di GLUT1DS si sta espandendo rapidamente, il pattern di crescita e il profilo endocrinologico di tali pazienti ancora non è ben conosciuto e l'effetto del malfunzionamento di GLUT1 sul sistema endocrino è ancora oggetto di studio. La casistica limitata non permette di ottenere risposta definitiva in merito ad un'associazione tra deficit di crescita/GH e mutazioni in SLC2A1. Tuttavia, suggeriamo di indagare dal punto di vista auxo-endocrinologico i pazienti con GLUT1DS.

*Bibliografia*

- 1. Growth hormone deficiency: a possible complication of glucose transporter 1 deficiency. Yu Nakagama et al. Acta Paediatr 2012 101, pp e259-e262*
- 2. Growth hormone deficiency in cases of glucose transporter protein type 1 (GLT1) deficiency. Etani Y et al. Clin Pediatr Endocrinol 2005; 14 (suppl) 12 (Abstract from the 39<sup>th</sup> annual scientific meeting of The Japanese Society for Pediatric Endocrinology)*
- 3. Growth hormone and IGF-I modulate local cerebral glucose utilization and ATP levels in a model of adult-onset growth hormone deficiency. William E et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 291: E604-E610, 2006.*



## ***Due nuovi casi di Unverricht Lundborg da eterozigosi composta CSTB***

*R. Monni<sup>1</sup>, B. Frassine<sup>1</sup>, F. Beccaria<sup>1</sup>, A. Montagnini<sup>1</sup>, F. Boscaini<sup>1</sup>, E. Gennaro<sup>2</sup>, G. Capovilla<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ASST Mantova, Centro Regionale per l'Epilessia, Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Mantova*

*<sup>2</sup>Ospedale Galliera, Laboratorio di genetica, Genova*

L'Epilessia Mioclonica Progressiva di tipo 1 dovuta alla eterozigosi composta della cistatina B è associata ad un fenotipo più clinico severo rispetto a quello da omozigosi, caratterizzato da esordio precoce, frequenti crisi, spesso farmacoresistenti, mioclono d'azione tardivo che compare dopo anni dall'esordio della malattia, frequenti sintomi psichiatrici e declino cognitivo.

Presentiamo due nuovi casi di Unverricht Lundborg con esordio rispettivamente a 10 e 8 anni di età.

Di ciascun paziente è stata valutata la storia clinica, l'anamnesi epilettologica, le caratteristiche neurofisiologiche e genetiche, la risposta alla terapia e la comorbidità psichiatrica.

Nei nostri pazienti il mioclono d'azione e la sintomatologia cerebellare si sono resi manifesti all'esordio della patologia diventando da subito, nella prima paziente, il sintomo preminente e maggiormente invalidante. Nel primo caso la paziente ha presentato due crisi miocloniche con secondaria generalizzazione in tre anni mentre nel secondo caso il paziente ha esordito con un grappolo di crisi delle quali alcune focali in corso di sonno. In entrambe i pazienti l'epilessia è stata ben controllata dalla terapia con con levetiracetam e valproato. La comorbilità psichiatrica è costituita nel nostro campione da disturbo dell'umore e da un disturbo di conversione.

La descrizione di due ulteriori casi di Unverricht Lundborg apporta un contributo che in parte conferma quanto descritto in letteratura ed in parte se ne discosta.

### *Bibliografia*

*1. Canafoglia L., Gennaro E., Capovilla G. et al (2012) Electroclinical presentation and genotype-phenotype relationship in patients with Unverricht-Lundborg disease carrying compound heterozygous CSTB point and indel mutations. Epilepsia 53 (12):2120-2127*



## ***Encefalopatia precoce ad andamento progressivo correlata a mutazione di TBC1D24***

*B. Salis<sup>1</sup>, B. Castellotti<sup>2</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, A. Castucci<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>3</sup>, S. Franceschetti<sup>3</sup>, N. Nardocci<sup>1</sup>, C. Gellera<sup>2</sup>, T. Granata<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento Neuroscienze Pediatriche, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

<sup>2</sup>*SOSD Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, U.O. Patologia Clinica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

<sup>3</sup>*Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

In letteratura è descritta ampia variabilità fenotipica delle sindromi epilettiche *TBC1D24*-correlate<sup>1</sup>. Obiettivo del lavoro è quello di illustrare la nostra casistica.

Abbiamo revisionato la storia clinica, le caratteristiche epilettologiche, i dati neuropatologici (in un caso) e l'evoluzione di 5 pazienti (due dei quali cugini di secondo grado), con mutazioni di *TBC1D24*, identificate mediante sequenziamento diretto del gene (3 casi) o pannello multigenico (2 casi).

I 4 pazienti viventi (3 femmine e un maschio) hanno una età compresa fra 11 mesi e 29 anni. Un paziente è deceduto in adolescenza. In tutti, l'esordio dei sintomi è stato nel primo anno di vita con crisi cloniche focali migranti o miocloniche o epilessia parziale continua (EPC) a lato alterno e migrante. Una paziente presentava inoltre episodi inquadrabili per esordio, risoluzione e semeiologia, in attacchi di emiplegia alternante. In tutti i pazienti si sono resi evidenti segni deficitari piramidali ed extrapiramidali ingravescenti e disabilità cognitiva. Nei pazienti con follow-up superiore a 5 anni, le RM seriate hanno mostrato atrofia cerebellare progressiva. La progressività dei sintomi, la marcata componente mioclonica delle crisi e la presenza di EPC, insieme alle caratteristiche EEGrafiche avevano fatto sospettare una patologia evolutiva nell'ambito delle poliodistrofie. In una paziente era stata anche eseguita biopsia cerebrale, che mostrava modesti infiltrati infiammatori associati a gliosi reattiva.

I pazienti da noi osservati presentano, quali caratteristiche comuni, esordio precoce di crisi a prevalente componente mioclonica e EPC, nonché progressiva evoluzione in grave encefalopatia.

### *Bibliografia*

*1. Balestrini S, Milh M, Castiglioni C, Lüthy K, Finelli MJ, Verstreken P et al. TBC1D24 genotype-phenotype correlation Epilepsies and other neurologic features. Neurology. 2016 Jul 5; 87(1): 77-85.*



## Mutazione del gene PROSC come nuova causa di epilessia B6 dipendente

M.S. Vari<sup>1</sup>, B. Plecko<sup>2</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, F. Beccaria<sup>3</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, A. Rauch<sup>4</sup>, P. Striano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Division of Child Neurology, University Children's Hospital, Zurich - CH

<sup>3</sup>Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, Ospedale C. Poma, Mantova

<sup>4</sup>Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich - CH

L'epilessia piridossino-dipendente (PDE) è una condizione eterogenea caratterizzata da crisi epilettiche che si manifestano di solito nelle prime 24/48 ore dopo la nascita; in alcuni pazienti l'esordio si verifica più tardi, intorno ai 2 anni. Esiste una notevole variabilità nella tipologia delle convulsioni (miocloniche, atoniche, parziali o generalizzate, spasmi); i geni noti ALDH7A1 e PNPO risultano positivi nella maggior parte dei casi. Recentemente sono stati descritti mutazioni bialleliche nel gene PROSC causa di PDE in 4 pazienti.

Abbiamo sottoposto a whole exome sequencing 10 pazienti affetti da PDE e negativi al sequenziamento Sanger per ALDH7A1 e PNPO.

Sono stati identificati sei differenti mutazioni autosomiche recessive in quattro pazienti affetti da PDE. Tutti i pazienti presentano un quadro neuroradiologico negativo. L'EEG mostra vari patterns patologici per la presenza di anomalie focali, plurifocali, talora generalizzate, fino al riconoscimento di un pattern di burst-suppression. La monoterapia con piridossina ha consentito il completo controllo delle crisi in un paziente, due hanno presentato convulsioni febbrili o convulsioni afebrili occasionali; un paziente ha manifestato crisi epilettiche fotosensibili per cui si è reso necessario add-on con valproato. Tre pazienti hanno avuto uno sviluppo cognitivo normale o borderline, mentre uno presentava ritardo nello sviluppo psicomotorio.

Il fenotipo clinico ed elettroencefalografico nei pazienti mutati PROSC non si distingue da quello legato a mutazioni dei geni noti ALDH7A1 e PNPO. Confermiamo, con questo lavoro, PROSC come nuovo gene responsabile di PDE.

### Bibliografia

1. Darin N, et al Mutations in PROSC Disrupt Cellular Pyridoxal Phosphate Homeostasis and Cause Vitamin-B6-Dependent Epilepsy. *Am J Hum Genet* 2016;99:1325-1337.
2. Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2015;17:229-242.
3. Clayton PT. B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 317-326.



## ***Encefalopatia da mutazione KCNQ2: due nuovi casi***

*C. Spagnoli, E. Pavlidis, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco*

*S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Ostetrico, Ginecologico e Pediatrico, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio nell'Emilia*

L'encefalopatia da mutazione del gene KCNQ2 è una sindrome elettroclinica caratterizzata da severa alterazione dell'elettrogenesi, epilessia ad esordio neonatale, ritardo psicomotorio. E' tipicamente causata da mutazioni missenso del gene KCNQ2<sup>1</sup>, con meccanismo patogenetico di effetto dominante negativo,<sup>2</sup> a differenza dell'epilessia neonatale familiare benigna (conseguente ad aploinsufficienza).<sup>2</sup>

Presentiamo i dati clinici, EEG e neurogenetici di due pazienti seguiti dalla S.C. Neuropsichiatria Infantile, ASMN, Reggio nell'Emilia.

**Paziente 1:** epilessia ad esordio neonatale, crisi focali ad emisfero alterno, altamente refrattaria fino all'introduzione della carbamazepina. Ad un anno di età: ritardo psicomotorio, sindrome piramidale, disfagia. Due diversi pannelli NGS hanno evidenziato una variante eterozigote a significato patogeno risultante in una delezione de novo (c.913\_915del [p.Phe305del]) confermata al Sanger.

**Paziente 2:** 9 anni, epilessia ad esordio neonatale responsiva alla carbamazepina, disabilità intellettiva, disturbo della relazione sociale e del linguaggio, dismorfismi del fenotipo, ipotonia, stereotipie motorie (fenotipo "Rett-like": MECP2 -mutazione puntiforme di incerto significato ed ereditata dalla madre asintomatica-, FOXP1, CDKL5: negativi). Il pannello NGS ha evidenziato una variante eterozigote de novo a significato probabilmente patogeno (c.997C>T[p.(Arg333Trp)]).

Il contributo portato dai nostri casi consiste nella segnalazione di alcuni aspetti atipici. Clinicamente sottolineiamo la presenza di un pattern critico neonatale simile a quanto descritto nell'epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti<sup>3</sup> nel primo e di un fenotipo "Rett-like" nel secondo. Infine, la delezione riscontrata nel primo paziente (precedentemente descritta in due gemelli)<sup>4</sup>, suggerisce l'esistenza di ulteriori meccanismi patogenetici responsabili dello sviluppo del fenotipo "encefalopatia da KCNQ2", rispetto alle conoscenze finora disponibili.

### ***Bibliografia***

- 1. Weckhuysen S., Mandelstam S., Suls A., et al., KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. Ann Neurol 2012; 71: 15-25.*
- 2. Orhan G., Bock M., Schepers D., et al., Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy. Ann Neurol. 2014; 75: 382-394.*
- 3. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy. Handb Clin Neurol. 2013;111:605-9.*
- 4. Millichap J.J., Park K.L., Tsuchida T., et al., KCNQ2 encephalopathy. Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. Neurol Genet 2016;2:e96.*



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
EMERGENZE  
EPILETTOLOGICHE  
E PERCORSI  
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI



## *Approccio Eziologico allo Stato di Male Neonatale*

*D. Serino<sup>1</sup>, R. Moavero<sup>2</sup>, D. Caputo<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, L. Fusco<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*S.C. Neuropsichiatria Infantile, ASL CN1, Cuneo*

<sup>2</sup>*U.O. Neurologia Infantile, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

<sup>3</sup>*U.O. Neurofisiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Lo stato di male neonatale (SMN), pur rappresentando un'evenienza poliedrica di difficile gestione, spesso viene affrontato con protocolli clinici che tentano di standardizzare in un unico approccio ciò che in realtà sottende una grande varietà di manifestazioni elettro-cliniche<sup>1,2</sup>. Obiettivo di questo lavoro è stabilire un approccio eziologico allo SMN che prenda in considerazione le specifiche peculiarità elettro-cliniche che la variabilità eziologica stessa comporta.

È stata analizzata retrospettivamente la storia clinica di 46 neonati con esordio di SMN fra il primo ed il quarantesimo giorno di vita, fra il 2009 ed il 2015, registrando età di esordio, eziologia, prognosi, risposta alla terapia e caratteristiche elettroencefalografiche.

Dei 46 pazienti con SMN, 12 presentavano encefalopatia ipossi-ischemica (EIO), 16 *stroke*, 7 una patologia metabolica (PM), 3 una malformazione cerebrale (MC), 3 un quadro infettivo e 3 mutazioni genetiche (MG) clinicamente significative. Per 2 pazienti con encefalopatia epilettica ad esordio precoce (EEEP) ad eziologia sconosciuta, lo studio genetico con *next generation sequencing* è risultato negativo. La prognosi migliore si associava ad EIO e *stroke*, mentre MC, PM e EEEP davano luogo ad epilessia farmacoresistente. Uno SMN refrattario è stato riscontrato in associazione ad EIO, MC, PM ed infezioni, mentre SMN da *stroke* e MG erano di più facile gestione. Una piridossina-dipendenza è stata identificata precocemente in 3 pazienti con PM, con pronta risoluzione dello SMN.

Un approccio eziologico allo SMN conduce ad una rapida risoluzione del quadro clinico nelle situazioni trattabili e ad all'identificazione precoce di importanti fattori prognostici.

### *Bibliografia*

1. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome. *Neurology*. 2007 Dec 4;69(23):2177-85.

2. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan;16(1):48-61





## ***Stato Epilettico Super-Refrattario in età pediatrica: cosa succede quando la terapia anestetica non è sufficiente?***

*D. Caputo, F. Vigeveno, L. Fusco*

*Dipartimento di Neuroscienze – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Descrivere le caratteristiche cliniche, opzioni di trattamento e outcome dello Stato Epilettico Super Refrattario (SESR) in età pediatrica ( $\leq 16$  anni).

Abbiamo analizzato retrospettivamente la popolazione con stato epilettico (SE) osservata presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù nel periodo 2007-2016, identificando i pazienti con SESR con follow-up  $\geq 6$  mesi. Di ogni paziente abbiamo esaminato la storia clinica e le caratteristiche semeiologiche ed EEG del SESR. Abbiamo inoltre analizzato tutti i trattamenti effettuati durante lo stato epilettico.

Abbiamo identificato 20 pazienti (12m/8f) con età media al SESR di 5,9 anni (0,7-16,6), durata media del SESR=22 giorni (5-92), tutti con SE convulsivo. Dieci pazienti avevano una patologia progressiva/metabolica (8 mitocondriale, 1 deficit di folati, 1 mutazione PIGA), 3 immuno-mediata (2 vasculite del CNS, 1 encefalite autoimmune) 7 sintomatica remota (3 displasia corticale focale, 3 epilessia genetica, 1 esiti di stroke).

Gli anestetici più utilizzati sono midazolam(18), tiopentale(15), propofol(11), ketamina(4). Trattamenti diversi dai farmaci antiepilettici convenzionali sono stati: steroidi, immunosoppressori, vitamine, dieta chetogena, bromuro di potassio, ipotermia.

Nel corso del follow-up 9 pazienti hanno avuto altri episodi di SE, 4 di SRSE, 2 sono stati sottoposti a chirurgia, 2 sono deceduti.

Lo SESR in età pediatrica si osserva prevalentemente in condizioni che causano uno squilibrio acuto delle funzioni neuronali (failure energetico nella patologia metabolica o danno immuno-mediato nelle patologie autoimmuni) e nei bambini con epilessia sintomatica; richiede un approccio multidimensionale il più possibile orientato dall'eziologia e non mirato unicamente al controllo delle crisi.

### *Bibliografia*

- 1. Brophy G, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck T P, Glauser T, LaRoche S M, Riviello J J, Shutter L, Sperling M R, Treiman D M, Vespa P M. Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee Neurocrit Care (2012) 17:3–23*
- 2. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain 2011; 134:2802–18.*
- 3. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013 Oct;54 Suppl 7:23-34. doi: 10.1111/epi.12307*



## ***Risultati di un registro multinazionale sul trattamento dello stato epilettico refrattario***

*M. Ferlisi<sup>1</sup>, S. Hocker<sup>2</sup>, V. Frey<sup>3</sup>, E. Trinka<sup>3</sup>, S. Shorvon<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Neurologia A, AOUI Verona, AOUI Verona, Verona*

*<sup>2</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, Mayo Clinic, Rochester - US*

*<sup>3</sup>Universitätsklinik für Neurologie, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg - AT*

*<sup>4</sup>UCL Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London - UK*

Vista la difficoltà nell'attuare Trial Randomizzati Controllati sulla terapia dello stato epilettico refrattario (RSE), abbiamo raccolto informazioni riguardanti il trattamento di casi di stato tramite un registro multinazionale.

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico multicentrico tramite un sito web ed un sistema di "sorveglianza attiva".

Sono stati raccolti 776 casi di RSE provenienti da 50 nazioni differenti. La maggior parte dei pazienti non avevano storia precedente di epilessia e presentavano una eziologia ignota. Il trattamento era spesso ritardato. La durata media di permanenza in ICU era di 18 giorni. L'81% dei pazienti rispondeva al primo anestetico utilizzato. Il tasso di risposta scendeva progressivamente nei successivi tentativi terapeutici. Vi erano importanti differenze sulle scelte terapeutiche nelle diverse aree geografiche considerate. Ad esempio, in Europa ed America il levetiracetam veniva utilizzato più frequentemente rispetto alla fenitoina. Tra gli anestetici, il Midazolam (globalmente il più utilizzato) veniva utilizzato come prima scelta più frequentemente in Asia e America, mentre il Propofol in Europa. Il controllo dello RSE veniva ottenuto globalmente nel 74% dei casi. Vi era una mortalità del 24%, mentre il 41% sopravviveva ma con un outcome neurologico severo (mRS 4-5). Non vi erano sostanziali differenze riguardanti l'outcome nelle diverse aree geografiche.

Lo RSE è una condizione severa. Vi sono importanti eterogeneità nelle caratteristiche cliniche e nelle scelte di trattamento nelle diverse aree geografiche. Tuttavia, tali diversità non sembrano influenzare grandemente l'outcome.



## **Stato Autonomico Nella Sindrome Dell'x Fragile**

*P. Bonanni<sup>1</sup>, S. Casellato<sup>2</sup>, F. Fabbro<sup>3</sup>, S. Negrin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E.Medeo, Conegliano*

<sup>2</sup>*Centro Epilessia, Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Sassari*

<sup>3</sup>*Dipartimento di medicina, Università di Udine, Udine*

La sindrome dell'X Fragile (FXS) è la causa più frequente di disabilità intellettiva (ID).<sup>1</sup> L'epilessia viene riportata nel 10-20% dei casi, caratterizzata da crisi focali con o senza disturbo del contatto e generalizzate. L'evoluzione dell'epilessia è benigna con remissione nella maggior parte dei casi.<sup>2</sup> Un fenotipo epilettico frequentemente riportato ricorda quello dell'epilessia rolandica benigna.<sup>3</sup> Raramente i pazienti con FXS possono presentare uno stato epilettico.<sup>4</sup>

Riportiamo le caratteristiche cliniche ed EEG di 3 pazienti maschi con FXS di età compresa tra 9 e 22 anni con stati autonomici come caratteristica principale dell'epilessia.

L'età d'esordio dell'epilessia è avvenuto tra i 4 e i 7 anni. Tutti i pazienti hanno presentato stati autonomici, questi ultimi hanno rappresentato l'esordio in due pazienti, clinicamente caratterizzati da nausea, vomito, pallore, cianosi, difficoltà respiratorie, tachicardia, associate a deviazione degli occhi, ipotonia. In un paziente erano presenti anche crisi autonomiche. Gli EEG intercritici mostravano anomalie epilettiformi multifocali. L'evoluzione è stata sempre benigna, anche nei casi non trattati farmacologicamente, con remissione entro i 14 anni.

Gli stati autonomici costituiscono un'emergenza neurologica e richiedono diagnosi differenziale con patologie acute gastroenteriche e stati encefalitici. La corretta diagnosi è più difficile in pazienti con ID. Il fenotipo epilettico dei nostri pazienti ricorda quello della sindrome di Panayiotopoulos.<sup>5</sup>

Questa osservazione espande lo spettro dei fenotipi epilettici della FXS e rinforza l'idea che il deficit della proteina FMRP faciliti il pattern delle epilessie focali benigne. La nostra osservazione risulta utile nella gestione del trattamento farmacologico in acuto o cronico dell'epilessia nella FXS.

### *Bibliografia*

1. Visoosak J, Warren ST, Anido A, et al. Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 371-381. Review.

2. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 724-728.

3. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999 ;40: 1092-1099.

4. Gauthey M, Poloni CB, Ramelli GP, et al. Status epilepticus in fragile X syndrome. *Epilepsia* 2010; 51: 2470-2473.

5. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epileptic syndrome. London: John Libbey & Company; 2002.



## ***Fenotipi epilettici a possibile genesi autoimmune: uno studio retrospettivo multicentrico del gruppo di studio LICE sulle epilessie disimmuni***

*S. Matricardi<sup>1</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, A.T. Giallonardo<sup>2</sup>, R. Michelucci<sup>3</sup>, T. Granata<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, U. Aguglia<sup>4</sup>, E. Ferlazzo<sup>4</sup>, C. Di Bonaventura<sup>2</sup>, G. Di Gennaro<sup>5</sup>, S. Casciato<sup>2</sup>, A. La Neve<sup>6</sup>, M. Tappatà<sup>6</sup>, V. Belcastro<sup>7</sup>, P. Riguzzi<sup>3</sup>, I. Pappalardo<sup>8</sup>, G. Didato<sup>8</sup>, C. Pastori<sup>8</sup>, S. Sartori<sup>9</sup>, M. Nosadini<sup>9</sup>, L. Zuliani<sup>10</sup>, C. Antozzi<sup>11</sup>, A. Gambardella<sup>12</sup>, F. Villani<sup>8</sup>*

<sup>1</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

<sup>3</sup>OUC di Neurologia dell'Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>4</sup>Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro, Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera BMM di Reggio Calabria

<sup>5</sup>I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli

<sup>6</sup>Clinica Neurologica, Università di Bari, Bari

<sup>7</sup>Unità di Neurologia, Ospedale S. Anna, Como

<sup>8</sup>UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

<sup>9</sup>Unità di Neurologia Pediatrica e Neurofisiologia, Università degli Studi di Padova, Padova

<sup>10</sup>Dipartimento di Neurologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

<sup>11</sup>UO Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

<sup>12</sup>Istituto di Neurologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro

Identificazione di fenotipi epilettici a possibile eziopatogenesi autoimmune per tentare una classificazione per gruppi omogenei e per delineare in tale ambito l'attuale condotta diagnostica e terapeutica dei Centri italiani per l'epilessia.

Sono stati retrospettivamente arruolati 113 pazienti (18 bambini, 95 adulti) in cui le crisi epilettiche erano il sintomo d'esordio o predominante il quadro clinico, e per i quali è stata identificata (positività di anticorpi antineuronali) o ipotizzata (sulla base dei dati clinici e paraclinici suggestivi di infiammazione del SNC, o della risposta alla terapia immunomodulante) una eziopatogenesi autoimmune.

I pazienti sono stati seguiti per un periodo di almeno 24 mesi. Le crisi focali, farmacoresistenti nell'82% dei casi, erano il tipo di crisi più frequente. La frequenza delle crisi era elevata, soprattutto all'esordio nel 73% dei casi, con episodi di stato epilettico nel 45%. Nel 36% dei casi, la ricerca per anticorpi specifici è risultata positiva su siero e/o su liquor. Nella maggior parte dei pazienti erano presenti anche altri segni e sintomi di coinvolgimento del SNC. La terapia immunomodulante (con farmaci di I e II linea) ha determinato una riduzione significativa della frequenza critica nel 60% dei casi. Sono state confrontate le caratteristiche cliniche e paracliniche, nonché la risposta alla terapia dei pazienti con e senza anticorpi.

Il ruolo patogenetico della infiammazione nel determinare e sostenere l'attività critica è riconosciuto. Una migliore caratterizzazione dei fenotipi clinici e la definizione di modelli di trattamento possono migliorare la prognosi di condizioni potenzialmente trattabili.

### ***Bibliografia:***

1. Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Semin Neurol.* 2015;35(3):245-58

2. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2017;22. [Epub ahead of print]



***Nodding syndrome: pattern elettroclinico e risposta alla terapia con VPA. Esperienza dell' "USRATUNA Epileptic Centre di Juba (Sud Sudan)"***

*A. Danieli<sup>1</sup>, P. Bonanni<sup>1</sup>, R. Borgatti<sup>2</sup>, R. Romaniello<sup>2</sup>, G. De Polo<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS E. Medea, Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano, Treviso*

*<sup>2</sup>IRCCS E. Medea, Unità di Neuropsichiatria e Neuroriabilitazione, Bosisio Parini, Lecco*

*<sup>3</sup>Associazione La Nostra Famiglia, IRCCS E. Medea, Centro di Riabilitazione, Conegliano, Treviso*

La sindrome di Nodding (NS) è una patologia neurologica documentata in Tanzania meridionale, Sud Sudan e Uganda settentrionale, caratterizzata da episodi di caduta del capo (head nodding) in serie. Si associano altre manifestazioni epilettiche (in particolare crisi tonico-cloniche) e deficit cognitivo spesso ingravescente. La NS esordisce tra i 3 e i 15 anni, tende a presentare andamento progressivo e può condurre ad exitus. L'eziologia non è nota: dati anche recenti sembrano confermare il coinvolgimento della infezione da *Onchocerca volvulus* nello sviluppo della malattia. Gli studi fino ad oggi condotti sono concordi nel definire la natura epilettica degli episodi di nodding. Più controversa è la classificazione clinica e la definizione del pattern EEG. Il presente contributo vuole portare in discussione la nostra esperienza su un gruppo di pazienti afferenti al Centro USRATUNA.

Studio di più di 40 soggetti affetti da NS attraverso una valutazione clinica ed elettroencefalografica (registrazione degli eventi critici in 4 soggetti) anche in relazione al trattamento con VPA.

Il pattern elettroclinico delle manifestazioni di nodding è compatibile con crisi a tipo di spasmo; il quadro EEG intercritico è caratterizzato da alterazione dell'attività di fondo e da anomalie prevalenti sulle regioni fronto-temporali. L'utilizzo di VPA è stato associato in alcuni soggetti ad un riduzione delle manifestazioni di spasmo e delle anomalie intercritiche.

Il quadro elettroclinico della NS sembra compatibile con una encefalopatia con crisi a tipo di spasmo ad esordio tardivo; in alcuni soggetti è stata documentata una risposta al trattamento con VPA.

***Bibliografia***

*1. Winkler AS et al. Clinical characteristics of people with head nodding in southern Tanzania. Trop Doct 2010;40:173-5*

*2. De Polo G et al. Neurophysiological and clinical findings on Nodding Syndrome in 21 South Sudanese children and a review of the literature. Seizure 2015;31:64-71*

*3. Sejvar JJ et al. Clinical, neurological and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series. Lancet Neurol 2013;12:166-74*



## *Monitoraggio della concentrazione plasmatica di Perampanel nella pratica clinica*

*F. Ranzato<sup>1</sup>, F. Dainese<sup>2</sup>, P. Bonanni<sup>3</sup>, E. Galloni<sup>4</sup>, V. De Riva<sup>4</sup>, G. Billo<sup>1</sup>, F. Perini<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O.C. Neurologia, AULSS8, Vicenza*

<sup>2</sup>*U.O.C. Neurologia, AULSS3, Venezia*

<sup>3</sup>*IRCCS E. Medea, U.O.S. di epilessia e neurofisiologia clinica, Conegliano*

<sup>4</sup>*Laboratorio di Neurobiologia, AULSS8, Vicenza*

Perampanel (PER) è approvato come trattamento aggiuntivo nelle epilessie con crisi focali e generalizzate. Nei trials registrativi è stata identificata una relazione fra concentrazione plasmatica (CP) di PER e controllo delle crisi epilettiche ed è stata dimostrata una riduzione delle CP di PER con farmaci antiepilettici induttori (FAEI) suggerendo che la CP può essere utile per l'ottimizzazione del controllo delle crisi.

Verranno esposti i dati di CP in HPLC su 70 pazienti che assumono PER a diverse posologie in associazione a FAEI e a FAE non induttori (FAEnI) correlandola con la risposta clinica e gli effetti collaterali.

Sui primi 44 pazienti la CP media è risultata 0,2 mg/dl (DS 0,11, range 0,03-0,5). Sebbene vi sia una tendenza ad una CP più bassa nel gruppo con FAEI, la CP di PER non è risultata significativamente diversa nel gruppo con FAEI rispetto al gruppo FAEnI, anche considerando i soli FAEI sodio bloccanti ( $p=0,09$ ). Non c'è una significativa differenza nella CP del gruppo in cui PER è risultato efficace vs non efficace. Non è stata riscontrata una differenza significativa sulla CP fra gruppo con e senza effetti collaterali.

La CP di PER nei nostri pazienti ha un range ampio (0,03-0,5 mg/dl) e dai nostri dati preliminari non emerge una chiara correlazione CP-efficacia e CP-effetti collaterali. L'assenza di significativa differenza di CP con FAEI e FAEnI può dipendere dalla diversa posologia di PER nei due gruppi (4 vs 5,5 mg) e dal campione ancora esiguo.

### *Bibliografia*

- 1. Patsalos PN, Gougoulaki M, Sander JW. Perampanel Serum Concentrations in adults With Epilepsy: Effect of Dose, Age, Sex, and Concomitant Anti-Epileptic Drugs. Ther Drug Monit. 2016 Jun;38(3):358-64.*
- 2. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. Epilepsia. 2015. Jan;56(1):12-27*
- 3. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. Epilepsia. 2013 Aug;54(8):1490-7*



## ***Efficacia e tollerabilità di perampanel in bambini affetti da epilessia farmacoresistente***

*E. Spezia<sup>1</sup>, P. Bergonzini<sup>2</sup>, P. Ricciardelli<sup>3</sup>, E. Lanzarini<sup>4</sup>, DM. Cordelli<sup>4</sup>, L. Iughetti<sup>1,2</sup>, A. Guerra<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, U.O.C. Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>2</sup>U.O.C. Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Policlinico di Modena, Modena*

*<sup>3</sup>U.O.C. Pediatria di Ravenna. Ambulatorio di Neurologia Pediatrica, c/o Presidio Ospedaliero di Faenza. Dipartimento Salute Donna, Infanzia e Adolescenza, Ravenna*

*<sup>4</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento della Donna, del bambino e delle malattie urologiche, Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna*

Perampanel, farmaco antagonista selettivo, non competitivo del recettore AMPA del glutammato, dispone di limitati dati di efficacia e tollerabilità in età pediatrica. Descriviamo i risultati preliminari della terapia con perampanel in add-on di bambini affetti da epilessia farmacoresistente.

Abbiamo raccolto i dati clinici ed elettroencefalografici di 12 pazienti (4maschi; età: 22mesi-11anni) posti in terapia con perampanel, afferenti alle Neurologie Pediatriche dell'Emilia Romagna, classificando crisi e sindromi epilettiche secondo criteri ILAE. L'efficacia è stata valutata comparando la frequenza basale delle crisi e al follow-up.

L'epilessia riconosce la seguente eziologia: 6strutturali, 2metaboliche, 1post-infettiva, 1sconosciuta. Età media d'esordio dell'epilessia = 13,5 mesi. Alla visita basale tutti i pazienti presentavano crisi focali pluriquotidiane con o senza compromissione della coscienza, con incostante coinvolgimento bilaterale, in 2 casi stato epilettico. Tutti i pazienti presentano ritardo mentale e grave epilessia farmacoresistente in politerapia (2-4 farmaci), con pregresso utilizzo medio di 7 farmaci (range 3-13), 1 paziente sottoposto a dieta chetogena, 2 a stimolatore del nervo vago. Ai 3 mesi di follow-up il 66,7% dei pazienti (8/12) risulta responder (riduzione delle crisi $\geq$ 50%), con 3 seizure-free. Miglioramento cognitivo presente nel 41% ed elettroencefalografico nell'83%. A 6 mesi il 55,6% dei pazienti (5/9) è responder, con 3 seizure-free. 5 pazienti hanno follow-up>12 mesi (15-20mesi) e sono tutti responders, con 2 seizure-free. Tre pazienti (25%) hanno presentato eventi avversi, in 2 casi associati a peggioramento delle crisi.

Perampanel presenta buon profilo di efficacia e tollerabilità anche nella popolazione pediatrica (<12anni) affetta da epilessia farmacoresistente.

### *Bibliografia*

- 1. Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Children and Adolescents with Refractory Epilepsies: First experiences. A. Birò et al. Neuropediatrics, 2015*
- 2. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies- An Italian observational multicenter study. P. De Liso et al. Epilepsy Research, 2016*
- 3. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. Heyman et al. Dev Med Child Neurol, 2016*



## *Fenomeni Motori Negativi nelle epilessie focali: analisi SEEG di due casi e revisione della letteratura*

*L. de Palma<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>1</sup>, C. Rossi-Espagnet<sup>2</sup>, D. Longo<sup>2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, L. Figà Talamanca<sup>2</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di chirurgia dell'epilessia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Unità di Neuroradiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Le crisi epilettiche motorie negative originano dalla corteccia rolandica e perirolandica. Uno stesso paziente può presentare la coesistenza di fenomeni negativi e positivi. Per meglio delineare le correlazioni elettrocliniche dei fenomeni motori negativi ed in particolare del mioclono negativo riportiamo due nuovi casi studiati tramite SEEG associato alla revisione della letteratura.

Il primo caso è un ragazzo di 10 anni: ha presentato dall'età di 3 anni crisi emicloniche sinistre ed episodi di caduta del capo. La RM cerebrale ha mostrato una lieve atrofia frontale destra. Il monitoraggio EEG confermava un esordio frontale destro delle crisi. La seconda paziente ha 7 anni, ha presentato dai 5 aa episodi critici ipomotori bilaterali associati incostantemente a clonie peribuccali sinistre. Dai 6 aa comparivano episodi di ipotono improvviso del braccio sinistro e dei muscoli peribuccali. L'EEG evidenziava un coinvolgimento diffuso della regione perisilviana destra, la RM cerebrale una modica atrofia emisferica destra e la PET un chiaro ipometabolismo insulo-opercolare ipsilaterale.

Durante l'esplorazione SEEG abbiamo registrato episodi focali positivi (mioclonici) e negativi (mioclono negativo, mioclono-atonici) coinvolgenti la muscolatura assiale nel primo caso o limitati alla muscolatura peribuccale nel secondo. Il back averaging ha evidenziato una precessione elettrica a livello della area motoria supplementare e della regione opercolare precentrale rispettivamente.

Il nostro caso corrobora l'importanza della regione precentrale nella genesi dei fenomeni motori negativi. La revisione della letteratura, inoltre, conferma che le regioni premotorie mesiali sembrano prevalentemente coinvolte in fenomeni bilaterali mentre quelle dorso-laterali nei fenomeni focali.





## ***Patterns Stereo-EEG Critici e Intercritici e Relazione con l'Istopatologia***

R. Di Giacomo<sup>1</sup>, R. Uribe-San-Martin<sup>2</sup>, M. Onofrij<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>3</sup>, G. Lo Russo<sup>3</sup>, L. Tassi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, University "G. d'Annunzio", Neurological Clinic "SS. Annunziata", Chieti

<sup>2</sup>Department of Neurology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Hospital Sotero del Río, Santiago - CL

<sup>3</sup>"Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, Niguarda Hospital, Milano

Analizzare patterns StereoEEG nella sclerosi ippocampale(HS), Displasia Corticale Focale tipo I,IIa,IIb (FCD),Eterotopia nodulare Periventricolare(PNH), polimicrogiria(1,2).

Tra i 1681 pazienti, con epilessia focale farmaco-resistente operati nel Centro, sono stati inclusi quelli con SEEG e diagnosi istologica o MRI indicativa. In totale 107 pazienti reclutati:15 con polimicrogiria,20 PNH,17 FCD I,21 FCD IIa,20 FCD IIb,14 HS.

Le polimicrogirie presentano onset con pattern DC shift+low voltage fast activity (LVFA) nel 67% dei casi( $p=0.012$ ),hanno crisi brevi( $48.71\pm 57.88''$ ),parossismi infraclinici nel 40% con esordio analogo alle crisi e durata di 2 sec nell'83.3%.Nelle FCD tipo I l'onset è polimorfo, durata maggiore( $71.06\pm 48.73''$ ) con diffusione della scarica. Nel 36% dei pz sono presenti bouffées di LVFA e durata <1 secondo nell'80%.Nelle PNH la scarica è simile a quella delle PMG(DC shift+LVFA) e durata <minuto. L'intercritico è patognomonico con punte frammiste ad attività rapide. Nei contatti intralesionali delle FCD tipo II il ritmo di fondo è sostituito da punte/punte-onda subcontinue(3). Zona lesionale ed epilettozona concordanti per il 94%.Il pattern di onset è dato da brushes (intensificazione delle P+LVFA,88% dei pazienti( $p<0.001$ )),seguito da depressione post critica solo sugli elettrodi coinvolti. La durata di  $31.12\pm 11.33''$ .Nelle HS compare accelerazione delle punte presenti nell'intercritico sui contatti nell'ippocampo. Nel 58% delle crisi compaiono ampie punte positive,a 2-3 Hz. La scarica presenta una propagazione lenta e diffusa. Durata  $107.83\pm 37.50''$ , maggiore rispetto alle polimicrogirie e FCD II( $p= 0.036$ ,  $p < 0.0001$ ), depressione post critica diffusa.

L'analisi dei pattern risulterebbe utile nell'identificazione della patologia in una fase prechirurgica, soprattutto per le HS,FCD tipo II,PNH e le polimicrogirie, meno per le FCD tipo I.L'attività in StereEEG, verosimilmente, dipende dalla natura istologica della lesione oltreché dal sottostante network coinvolto.

### ***Bibliografia***

1. Blümcke, I., 2009. Neuropathology of focal epilepsies: A critical review. *Epilepsy and Behavior*, 15(1), pp.34–39.Riferimenti
2. Perucca, P., Dubeau, F. & Gotman, J., 2014. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: Effect of underlying pathology. *Brain*, 137(1), pp.183–196.
3. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.



## ***Crisi fronto-basali: patterns clinico-elettrofisiologici***

C. Luisi<sup>1</sup>, A. La Neve<sup>1</sup>, L. Minotti<sup>2</sup>, P. Kahane<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Policlinico di Bari, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università di Bari, Bari*

<sup>2</sup>*Ospedale Universitario "Albert Michallon", Dipartimento di Neurologia, Grenoble - FR*

Le crisi fronto-orbitarie sono state raramente ben documentate(1-3).Noi riportiamo undici casi, la cui semiologia è stata correlata ai patterns elettrofisiologici(SEE Grafici).

Tra i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente operati presso il centro di Grenoble, in undici casi(9 M, 2 F) abbiamo evidenziato un esordio fronto-basale delle crisi. Caratteristiche generali: età 32,8 anni(13-57); durata di malattia 30 anni(4-41); RM: positiva in 5 casi; alterazioni all'EEG di superficie(critico e intercritico): fronto-centrali(n=1), fronto-temporali(n=8), temporali(n=2). La SEEG(unilaterale in 9 casi, bilaterale in 2) era mirata allo studio delle regioni fronto-insulo-temporali. La resezione era fronto-basale in 8 casi, includeva l'insula anteriore(IA) in 2, il polo temporale e l'uncus in 1. Follow-up: 4,9 anni(0.5-19), Engel IA.

Abbiamo identificato 4 patterns: (1)fronto-orbitario(FO): clinicamente silente; (2)FO con diffusione alla corteccia motoria: caratterizzato da sensazione cefalica seguita da mancata risposta, automatismi gestuali, cefaloverzione e secondaria generalizzazione; (3)FO con diffusione fronto-mesiale: caratterizzato da compulsione a bere (3a:orbito-cingolare), o sensazione epigastrica/"sogno"/paura, manifestazioni ipermotorie, grasping, pouting e perdita di urine(3b); (4)FO con diffusione temporale(4a:mesiale;4b:neocorticale): caratterizzato da sensazione epigastrica/oppressione toracica(4a), disforia, automatismi oroalimentari/gestuali/sexuali, postura distonica senza aura(4b). Durata delle crisi: 8-58", pattern1; 43-80", pattern2; 11-111", pattern3; 30-180", pattern4. Le scariche erano clinicamente silenziose per 4-40"(patterns2-3-4). In tutti i casi sono state evidenziate variazioni del ritmo cardiaco. Nei patterns 2-3-4 sono stati osservati coinvolgimento precoce dell'IA e del giro del cingolo anteriore(GCA), e diffusione temporale.

La corteccia FO è una regione multiconnessa, come suggerito dagli studi su animali e su esseri umani(1). Sono stati identificati quattro patterns elettrofisiologici, correlati a differenti manifestazioni cliniche. La scarica elettrica può essere clinicamente silente se confinata alla corteccia FO. Il coinvolgimento precoce dell'IA e del GCA suggerisce il loro ruolo chiave nel network anatomico-funzionale che connette la corteccia FO alle strutture fronto-temporali.

### ***Bibliografia:***

1. AV Alexopoulos and N Tandon, *Basal frontal lobe epilepsy, Textbook of Epilepsy Surgery 2008, cap. 37, 287-313*

2. M. F. Kriegel et al, *Orbitofrontal and Insular Epilepsy, Journal of Clinical Neurophysiology 2012, Vol 29 Number 5, 385-391*

3. C. Munari and J. Bancaud, *Electroclinical Symptomatology of Partial Seizures of Orbital Frontal Origin, Advances in Neurology 1992, Vol. 57, 257-265*



## ***Caratteristiche pre-chirurgiche ed outcome in pazienti pediatriche con Displasia Corticale Focale***

*N. Pietrafusa<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>3</sup>, D. Longo<sup>4</sup>, A. Rossi Espagnet Napolitano<sup>5</sup>, C.E. Marras<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurologia, Roma*

<sup>2</sup>*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Neurochirurgia, Roma*

<sup>3</sup>*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Unità di Psicologia, Roma*

<sup>4</sup>*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Immagini, Unità di Neuroradiologia, Roma*

<sup>5</sup>*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Fisica Medica, Roma*

Lo scopo dello studio è stato quello di caratterizzare una coorte di pazienti pediatriche con Displasia Corticale Focale (DCF) sulla base di dati clinici, EEG, di neuro-immagine, neuropsicologici e outcome.

Abbiamo analizzato retrospettivamente pazienti sottoposti a chirurgia (2009-2015) con Epilessia Focale e diagnosi istopatologica di DCF.

Sono stati arruolati 41 pazienti; la DCF I è stata identificata in 9 pazienti, la DCF II in 20, la DCF III in 16. L'età media di insorgenza delle crisi era di 4,45 anni: i pazienti DCF III avevano una età di insorgenza dell'epilessia più alta rispetto ai pazienti DCF I e II ( $p = 0,035$ ). Nei pazienti DCF I è stato individuato più frequentemente un ritardo di sviluppo e un  $QI < 70$  ( $p = 0,0008$  e  $p = 0,002$ ). La frequenza delle crisi era maggiore nei pazienti DCF I e II ( $p = 0,0003$ ). Le anomalie lente all' EEG erano più comuni nei pazienti DCF I ( $p = 0,013$ ), mentre un EEG normale era più frequente nei pazienti DCF III. Nelle DCF I la RMN encefalo era caratterizzata da una riduzione del volume della sostanza bianca, mentre le DCF II erano caratterizzate da un aumento dello spessore corticale, da una alterazione del segnale trans-mantellare, da un'alterazione del segnale della grigia in FLAIR. E' stata eseguita una analisi multivariata per individuare i fattori prognostici: la resezione incompleta e la durata della malattia erano fattori prognostici negativi di outcome.

Sono state evidenziate importanti differenze nei pazienti con i vari sottotipi di DCF.

### ***Bibliografia***

- 1. Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R, Bingaman W, et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. Epilepsy research. 2005;67(1-2):25-33.*
- 2. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 2010;12(3):181-91*
- 3. Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. Annals of neurology. 2008;63(6):758-69.*



***Efficacia, sicurezza e fattori prognostici della chirurgia dell'epilessia nei pazienti di età superiore ai 50 anni***

*P. d'Orio<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, L. Castana<sup>1</sup>, G. Lo Russo<sup>1</sup>, P. Scarpa<sup>2</sup>, M. Cossu<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

*<sup>2</sup>Centro di Neuropsicologia Cognitiva, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

La chirurgia rappresenta un efficace trattamento dell'epilessia focale farmaco-resistente. Fattori prognostici sono stati già discussi per la popolazione generale ma mancano dei dati riguardanti la popolazione più anziana. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della chirurgia per i pazienti con età superiore ai 50 anni e di valutare l'associazione tra le variabili cliniche e la prognosi epilettologica.

Questo studio retrospettivo monocentrico include 50 pazienti di età superiore ai 50 anni trattati chirurgicamente tra il 1997 e il 2014. Abbiamo analizzato il successo nel controllo delle crisi, l'associazione tra diverse variabili e la prognosi epilettologica ed il tasso di complicanze chirurgiche. Abbiamo inoltre analizzato l'impatto della chirurgia sui parametri cognitivi e sull'umore.

Il 78% dei nostri pazienti era libero da crisi similmente ai pazienti più giovani operati nello stesso periodo ( $p=1$ ). Il tasso di complicanze chirurgiche era del 10%, maggiore rispetto ai pazienti più giovani ( $p < 0.0001$ ). La frequenza giornaliera delle crisi ( $p=0.0040$ ) e la diagnosi istologica di LEAT ( $p=0.0233$ ) erano associate ad un peggior controllo epilettologico post-operatorio. Non abbiamo evidenziato differenze tra i punteggi pre- e post-operatori nei test neuropsicologici. Si evidenzia un debole miglioramento dell'umore non statisticamente significativo.

Questi risultati suggeriscono che la chirurgia dell'epilessia può essere una efficace opzione terapeutica per i pazienti epilettici con età superior ai 50 anni nonostante un maggior rischio chirurgico. Il colloquio pre-chirurgico può inoltre beneficiare della disponibilità di fattori prognostic anche in questa fascia di età.



***L'eziologia genetica è una controindicazione assoluta alla chirurgia dell'epilessia? Descrizione di due pazienti con epilessie focali su base genetica sottoposti ad iter prechirurgico***

*L. Ferri<sup>1</sup>, F. Bisulli<sup>1</sup>, R. Mai<sup>2</sup>, L. Licchetta<sup>1</sup>, C. Leta<sup>1</sup>, L. Nobili<sup>2</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>, P. Tinuper<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

*<sup>2</sup>Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, "C.Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

*<sup>3</sup>Unità di Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna*

Le mutazioni del gene DEPDC5 e SCN1A causano epilessie ad ampio spettro fenotipico, talvolta connesse a malformazioni dello sviluppo corticale. Il ruolo dell'eziologia genetica sulla valutazione prechirurgica e l'impatto sull'outcome chirurgico è tuttora incerto. Riportiamo il caso di due pazienti con epilessie focali farmaco-resistenti su base genetica sottoposte a valutazione pre-chirurgica.

Una paziente di 43 anni (I) con epilessia farmaco-resistente, dovuta a mutazione frameshift del gene DEPDC5 e un paziente di 27 (II) anni con storia di epilessia focale, portatore di mutazione missenso del gene SCN1A, sono stati sottoposti a valutazione prechirurgica

La paziente I presentava un'epilessia con crisi ipermotorie relate al sonno dai 15 anni, di origine non lesionale. Lo s-EEG dimostrava un'attività critica bilaterale, sincrona/asincrona sulle regioni mesiali, prevalente al cingolo antero-centrale destro. In mancanza di una chiara zona epilettogena (ZE) è stato sconsigliato l'intervento chirurgico.

Il paziente II con storia di crisi focali temporali dall'età di 20 anni, presentava una sclerosi temporale mesiale sinistra associata ad atrofia del polo temporale. Il monitoraggio video-EEG ha mostrato un episodio tipico correlato ad una scarica diffusa ma confinata al lobo temporale sinistro. Il paziente, sottoposto a intervento di temporo-lobectomia sinistra, è attualmente libero da crisi da 2 mesi.

La valutazione prechirurgica nelle epilessie focali su base genetica dovrebbe essere rivolta alla ricerca di quadri di epilettogenesi complessa e dovrebbe essere presa in considerazione solo in presenza di una chiara ZE. L'eziologia genetica non sembra rappresentare una controindicazione assoluta alla chirurgia ma il suo valore prognostico deve essere ancora chiarito.



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*DIAGNOSI E TRATTAMENTO  
DELL'EPILESSIA*



## **Vecchia e nuova classificazione ILAE delle crisi a confronto. Analisi di 100 prime crisi**

*M. Ascoli<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1</sup>, S. Calabrò<sup>1</sup>, G. Ferrigno<sup>1</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Græcia University, Catanzaro*

<sup>2</sup>*Regional Epilepsy Centre, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital, Reggio Calabria*

Il nuovo schema di classificazione delle crisi epilettiche è stato pubblicato dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia nel 2017<sup>1</sup>. Lo scopo del nostro studio è valutarne l'applicabilità e l'utilità nella pratica clinica sulla prima crisi epilettica, confrontandola con la precedente classificazione del 2010<sup>2</sup>.

Sono stati retrospettivamente analizzati i dati clinici relativi alla prima crisi epilettica in 100 pazienti consecutivamente osservati presso il Centro Regionale Epilessie di Reggio Calabria nel 2016. E' stata analizzata la semeiologia della crisi per calcolare il numero di quelle classificate con ciascuno schema. E' stata inoltre valutata l'influenza di alcune variabili (presenza/assenza di testimoni, occorrenza in veglia/in sonno) sulla probabilità di classificare le crisi. Le differenze sono state valutate mediante test esatto di Fisher.

Tutte le prime crisi sono state catalogate con la nuova classificazione del 2017, soltanto l'81% con la precedente del 2010 ( $p < 0.001$ ). Le crisi non classificabili erano tutte ad esordio ignoto. In base alla classificazione del 2010, l'assenza di testimoni era significativamente associata alla mancata classificazione (47% di crisi non testimoniate tra quelle non classificate vs. 23% di crisi non testimoniate tra quelle classificate,  $p = 0.04$ ). Non vi erano differenze significative tra crisi in veglia ed in sonno (21% vs. 14% crisi non classificate,  $p = 0.47$ ).

I risultati da noi ottenuti evidenziano la superiorità della classificazione del 2017 anche quando non è noto l'esordio delle crisi, come accade con maggior probabilità in assenza di testimoni.

### *Bibliografia*

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Mar 8.

2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.



## ***Perampanel nell'epilessia focale farmacoresistente: esperienza "real life" del nostro Centro***

*M. Brienza, C. Davassi, P. Pulitano, M.T. Faedda, O. Mecarelli*

*Sapienza Università di Roma, Neurologia e Psichiatria, Roma*

Perampanel (PER) è un antagonista selettivo, non competitivo del recettore postsinaptico ionotropo del glutammato (AMPA), approvato originariamente come farmaco in add on nelle epilessie focali con-senza secondaria generalizzazione e recentemente nelle forme primariamente generalizzate. Riportiamo la nostra esperienza "real life" sull'utilizzo di PER, in questo studio prospettico osservazionale in aperto, volta a valutarne l'efficacia e la tollerabilità come terapia in add-on nelle epilessie focali farmaco-resistenti. Obiettivo secondario dello studio è indagare le eventuali differenze di efficacia tra le forme sintomatiche e quelle probabilmente sintomatiche.

Sono stati arruolati, dal luglio 2015 ad oggi, 48 pazienti, (20 F e 28 M, età 17-76 aa), con diagnosi di epilessia focale farmacoresistente, che nei 3 mesi antecedenti e nei 12 successivi all'introduzione di PER non avessero modificato la terapia antiepilettica di base, 29 affetti da forma sintomatica (60%, gruppo A) e 19 da forma probabilmente sintomatica (40%, gruppo B). PER è stato introdotto alla posologia iniziale di 2 mg, con incremento di 2 mg/settimana in 29 pazienti (60%) già in terapia con farmaci induttori del CYP3A4 e di 2 mg/2 settimane negli altri fino a una dose massima di 12 mg/die. L'obiettivo terapeutico di efficacia è una riduzione del numero di crisi  $\geq 50\%$ , valutata tramite follow up ambulatoriale a  $\geq 3$ ,  $\geq 6$ ,  $\geq 12$  mesi dall'assunzione di PER.

Dei 48 pazienti, 5 hanno un follow up  $< 3$  mesi e pertanto non sono stati considerati nella valutazione, 3 hanno sospeso la terapia precocemente (entro le prime 4 settimane, alla posologia di 2-4 mg) per sindrome vertiginosa severa. Sono stati, quindi, considerati 40 pazienti (23 gruppo A, 17 gruppo B): in 5 la posologia non ha superato i 4 mg per sindrome vertiginosa, in 1 paziente per disturbo comportamentale di nuova insorgenza e non altrimenti ascrivibile, negli altri è stata incrementata fino alla minima dose efficace tollerata (6-12 mg). 9 pazienti hanno un follow up a 3 mesi, 22 a 6 mesi, 9 a  $\geq 12$  mesi. 20 pazienti (50% di cui 10 del gruppo A e 10 del gruppo B) hanno avuto una riduzione significativa del numero di crisi: 5/9 dopo 3 mesi di terapia (56%); 11/22 dopo 6 mesi (50%), 4/9 dopo  $\geq 12$  mesi (44%). 10/48 pazienti (21%) hanno presentato una sindrome vertiginosa (3 drop out).

Perampanel si è dimostrato efficace in add on nel trattamento delle epilessie focali farmacoresistenti, con un profilo di safety accettabile. In particolare, un solo paziente ha presentato disturbi psichici di rilievo. L'effetto collaterale più frequentemente riferito è una sindrome vertiginosa con instabilità posturale di entità variabile. I pazienti con forme "probabilmente sintomatiche" appaiono meglio responsivi anche se l'esiguità del campione non consente, al momento, una conclusione statisticamente significativa.

### *Bibliografia*

1. Frampton JE. Perampanel: a review in drug-resistant epilepsy. *Drugs* 2015;75(14):1657-1668





## ***Metanalisi di comparazione indiretta tra farmaci antiepilettici di nuova generazione impiegati come monoterapia di crisi epilettiche focali***

*F. Brigo<sup>1,2</sup>, N.L. Bragazzi<sup>3</sup>, R. Nardone<sup>2,4</sup>, F. Tezzon<sup>2</sup>, E. Grillo<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona*

<sup>2</sup>*Centro per la diagnosi e cura dell'Epilessia, Divisione di Neurologia, Ospedale Franz Tappeiner, Merano*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova*

<sup>4</sup>*Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg - AT*

<sup>5</sup>*Medical Department Eisai s.r.l., San Donato Milanese*

Confrontare indirettamente l'efficacia e la tollerabilità di farmaci antiepilettici di nuova generazione (NAED) impiegati come monoterapia di crisi epilettiche focali.

Ricerca sistematica della letteratura per individuare studi randomizzati controllati (RCT) che confrontassero gabapentin, pregabalin, oxcarbazepina, perampanel, topiramato, lamotrigina, levetiracetam, zonisamide, lacosamide o eslicarbazepina e carbamazepina a rilascio modificato (CR-CBZ) come monoterapia per crisi focali epilettiche in adulti. Outcome considerati: libertà da crisi durante il periodo di mantenimento (26 settimane) e ad un anno (52 settimane); comparsa di eventi avversi relati al trattamento durante il periodo di trattamento e responsabili di cessazione del trattamento. Metanalisi di comparazione diretta tra ogni NAED e CR-CBZ utilizzando il modello di Mantel-Haenszel. Successivamente, ogni NAED è stato confrontato attraverso una metanalisi di confronto indiretto mediante comparatore comune (CR-CBZ).

Risultati: Inclusi 4 RCT di confronto diretto tra levetiracetam, zonisamide, lacosamide o eslicarbazepina e CR-CBZ. La comparazione indiretta non ha evidenziato alcuna differenza tra i singoli NAED in ciascuno degli outcome considerati.

La comparazione indiretta non ha identificato una differenza significativa in termini di efficacia o tollerabilità tra i singoli NAED. I risultati potrebbero essere gravati da un errore statistico di tipo II (risultato falso negativo); tuttavia, la differenza di efficacia e tollerabilità tra i singoli NAED potrebbe essere minima. In tal caso, la scelta preferenziale del farmaco dovrebbe tenere conto di altri aspetti clinico-farmacologici.



***Studio clinico di valutazione comparativa del Perampanel come add on nei pazienti anziani con crisi focali sintomatiche in trattamento con Oxcarbazepina o Levetiracetam***

*N. Cimini, A. Marrelli, P. Aloisi, C. Martinazzo*

*UOC Neurofisiopatologia Ospedale S. Salvatore L'Aquila*

Scopo dello studio è di valutare l'efficacia e la tollerabilità del perampanel in terapia aggiuntiva (add on) nei pazienti anziani affetti da crisi focali sintomatiche

Tutti i pazienti di età superiore a 65 anni, visitati presso il centro epilessie di L'Aquila dal gennaio al dicembre 2016, ed affetti da epilessia focale sintomatica sono stati valutati. Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi positiva per patologia psichiatrica ed in trattamento con farmaci induttori. I restanti pazienti in terapia con levetiracetam e/o oxcarbazepina e non responsivi al trattamento in atto sono stati arruolati e posti in trattamento aggiuntivo con perampanel con dosaggio compreso tra 6mg e 8mg die.

Abbiamo arruolato 11 pazienti di età superiore a 65 anni affetti da epilessia focale sintomatica ed in trattamento con LEV e/o OXC. Mediamente i pazienti hanno assunto il perampanel per 5 mesi con intervalli compresi tra 3.1 e 8.4. Tre pazienti (27.3%) sono risultati liberi da crisi per un periodo di almeno 3 mesi alla visita di controllo; 5 pazienti (45.4%) hanno mostrato una riduzione della frequenza delle crisi. Un paziente ha sospeso l'assunzione di perampanel per il perdurare di sintomatologia vertiginosa e due pazienti non hanno mostrato significative variazioni delle crisi. 4 su 11 pazienti assumevano contemporaneamente LEV e/o OXC, i restanti sette pazienti esclusivamente LEV.

Perampanel ha dimostrato un'efficacia significativa nel 27.3% dei pazienti, mentre nel 45.4% dei pazienti è stata osservata una riduzione della frequenza delle crisi. L'efficacia è stata sovrapponibile tra i pazienti in trattamento con OXC e/o LEV vs pazienti in terapia con LEV. Tra i pazienti di età media più avanzata (>75 anni) sono state riscontrate con maggiore frequenza fatica, sonnolenza ed alterazioni dell'umore, più spesso in associazione ad antiipertensivi delle classi beta bloccanti e calcio antagonisti.

***Bibliografia***

- 1. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. Bernhard J.Steinhoff. Epilepsia, 2014; 55 (Suppl. 1):9-12;*
- 2. Perampanel for focal epilepsy: insight from early clinical experience. Trinka E. et al. Acta Neurol Scand 2016. 133: 160-172;*
- 3. Systematic review and Meta-Analysis of the efficacy and safety of Perampanel in the treatment of partial onset epilepsy. Warrington W.Q.Hsu et al. CNS drugs (2013) 27: 817-827.*



## *Perampanel: efficacia clinica in add-on nel trattamento della sclerosi ippocampale*

*E. Cioffi<sup>1</sup>, C. Ferrante<sup>1</sup>, M. Onofri<sup>2</sup>, F. Anzellotti<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*P.O. SS. Annunziata, Università del'Aquila, Dipartimento di Neurologia, Chieti*

<sup>2</sup>*P.O. SS. Annunziata, Clinica Neurologica, Chieti*

Perampanel è un farmaco antiepilettico di ultima generazione approvato nel 2012 come terapia in add-on per soggetti epilettici di età superiore ai 12 anni; agisce come antagonista selettivo e non competitivo del recettore AMPA glutammatergico<sup>1</sup>. Tale antagonismo riduce l'ipereccitabilità neuronale e risulta in grado di prevenire la morte cellulare. Sono stati condotti trials clinici in pazienti affetti da epilessia generalizzata, epilessia focale e in pazienti farmaco-resistenti. È noto che l'epilessia temporo-mesiale associata a sclerosi ippocampale sia una patologia dell'encefalo di frequente associata a farmaco-resistenza. Pochi sono i dati in letteratura riguardanti l'efficacia del perampanel sulle crisi associate a sclerosi ippocampale<sup>2,3</sup>, nonostante i dati sperimentali su modelli animali siano risultati promettenti. Il nostro obiettivo è di testare l'efficacia clinica del perampanel su pazienti epilettici affetti di sclerosi ippocampale.

Il nostro studio si propone di selezionare pazienti con sclerosi ippocampale con crisi farmaco-resistenti che afferiscono al nostro ambulatorio per sottoporli a trattamento con perampanel secondo posologie indicate dalla scheda tecnica e per osservarne l'efficacia e la tollerabilità.

Abbiamo osservato un azzeramento delle crisi in alcuni pazienti (25%) ed una riduzione marcata in un secondo gruppo di pazienti (60%); nessun evento avverso osservato.

Dati preliminari suggeriscono come il perampanel possa essere considerato trattamento efficace nel ridurre la frequenza delle crisi in pazienti con sclerosi ippocampale con carattere di farmaco-resistenza.

### *Bibliografia*

1. *Perampanel prescribing information. Woodcliff Lake, New Jersey: Eisai R&D Management (Eisai Ltd.); 2016.*

2. *Palleria C, Coppola A, Citraro R et al. Perspectives on treatment options for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(15):2355-2371*

3. *Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998;51:1256-62*



## *Algoritmo psicométrico per la scelta di strategie di coping nel paziente epilettico*

R. Ciuffini<sup>1</sup>, P. Stratta<sup>2</sup>, A. Marrelli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Università Dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, L'Aquila

<sup>2</sup>ASL 1 Abruzzo Avezzano - Sulmona - L'Aquila, Dipartimento di salute Mentale, L'Aquila

<sup>3</sup>Ospedale San Salvatore, U.O.C Neurofisiopatologia - Centro Epilessie, L'Aquila

L'epilessia influenza la qualità della vita spesso in maniera non proporzionale alla gravità ed alle caratteristiche cliniche della malattia. Variabili demografiche e sociali, come pure tratti di personalità, presenza di sintomi psichici e modalità di reazione emozionale possono essere responsabili di inadeguate strategie di coping nei confronti della malattia. Una valutazione multidimensionale che permetta di apprezzare le capacità di coping del paziente può indirizzare adeguati interventi sociali ed idonei supporti psicoterapeutici. Scopo dello studio è quello di proporre un algoritmo diagnostico psicométrico idoneo a rilevare le criticità interferenti con la qualità della vita, valutare le caratteristiche psicologiche, il grado di resilienza e la tipologia delle strategie di coping individuale al fine di intraprendere percorsi assistenziali mirati.

12 pazienti epilettici con basso score totale al Quality Of Life In Epilepsy 31 (QOLIE-31) sono stati sottoposti a valutazione mediante Millon Clinical Multiaxial Inventory (MCMI-III) (1) ed al Symptom Check List 90 R (SCL-90R) (2). Ai soggetti con alterati pattern di personalità al MCMI-III e/o con alti punteggi al SCL-90R sono stati somministrati il Brief Cope test (BC) (3), la Resilience Scale (RS-14)(4) ed il Dialogo Interno Inventory (DII) (5).

Sulla base dell'algoritmo sono stati individuati 5 pazienti per i quali, sulla base delle caratteristiche psicométriche è stato possibile individuare un percorso di psicoterapia di tipo cognitivo-comportamentale personalizzato. La valutazione a 6 mesi ha permesso di rilevare un significativo miglioramento del QOLIE.

L'utilizzo del QOLIE integrato in un algoritmo psicométrico permette di individuare le strategie di coping più idonee alle caratteristiche di personalità e psicologiche dei pazienti epilettici.

### *Bibliografia*

1. Millon, T., *The DSM-III: An insider's perspective.* (1983) *American Psychologist*, Vol 38 (7), 804-814

2. Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, L. *SCL 90: an outpatient psychiatric rating scale: preliminary report.* (1973), *Psychopharmacology Bulletin*, 9(1), 13-27

3. Carver, C.S., Scheier, M.F., Weintraub, J.K. *Assessing coping strategies – a theoretically based approach.* (1989) *J.Pers. Soc. Psychol.* 56(2): 267-283

4. Wagnild, G.M., Yong, H.M. *Development and psychometric evaluation of the resilience scale* (1993) *Journal of nursing measurement*. 1 (2): 165-178

5. Kassinove, H., Crisci, R., Tiegerman, S. *Developmental trends in rational thinking.* (1977), *Journal of Community psychology*. 5, 266-274



***Efficacia di Perampanel in un paziente con crisi epilettiche associate a encefalite subacuta di Rasmussen. Case report***

*B.M. De Martino, F. Habetswallner, A. Fels*

*A.O.R.N. A. Cardarelli, U.O.C. Neurofisiopatologia, Napoli*

L'encefalite subacuta di Rasmussen, è una rara malattia neurologica infiammatoria caratterizzata da epilessia farmaco-resistente, perdita delle capacità motorie, del linguaggio, emiparesi e deterioramento cognitivo. Perampanel è indicato nelle crisi parziali con o senza generalizzazione e per le crisi tonico clonico generalizzate primarie. Rappresenta l'unico farmaco antiepilettico (AED) che agisce in modo selettivo, non competitivo, sui recettori AMP. [1]

Descriviamo una donna di 33 anni con sindrome di Rasmussen, insorta all'età di 5 anni con crisi focali complesse e secondariamente generalizzate. Successivamente la paziente ha sviluppato una emisindrome piramidale sinistra, emianopsia laterale omonima e lieve deterioramento cognitivo. La paziente è stata indagata, nelle successive ripetute ospedalizzazioni, con video-EEG, RM encefaliche seriate, PET encefalo.

L'insieme dei reperti rende compatibile l'ipotesi di un encefalopatia di Rasmussen

È giunta alla nostra osservazione all'età di 23 anni, con crisi focali complesse a frequenza pluriquotidiana e crisi focali secondariamente generalizzate a frequenza plurisettimanali. Assumeva fenobarbitale 100 mg/die ed oxcarbazepina 1800 mg/die. È stato introdotto perampanel 2 mg/die, titolato fino ad 8 mg/die. Il farmaco è stato ben tollerato e si è assistito alla remissione delle crisi focali secondariamente generalizzate e ad una significativa riduzione di quelle focali complesse, da pluriquotidiane a plurisettimanali.

Perampanel si è dimostrato efficace e ben tollerato in un paziente con sindrome di Rasmussen nel ridurre crisi focali complesse e secondariamente generalizzate. In letteratura al meglio delle nostre conoscenze, non vi sono dati esaustivi sull'utilizzo di perampanel in questo setting di pazienti.

*Bibliografia*

*1. summary of the product*



## ***Miglioramento dell'EEG dopo introduzione di perampanel in un caso di stato epilettico super-refrattario***

*R. Fancellu<sup>1</sup>, M. Ferretti<sup>2</sup>, A. Ferrari<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Unit of Neurology, IRCCS San Martino University Hospital IST, Genova*

*<sup>2</sup>Intensive Care Unit, IRCCS San Martino University Hospital IST, Genova*

*<sup>3</sup>Epilepsy Unit, IRCCS San Martino University Hospital IST, Genova*

Lo stato epilettico super-refrattario (SRSE) è definito come uno stato epilettico che continua o ricompare 24 ore o più dopo l'inizio della terapia anestetica; questa definizione include anche i casi di stato epilettico che si ripresentano dopo la riduzione o la sospensione della sedazione. Nel SRSE l'intensità del trattamento non è stata ancora precisata [1]. Perampanel è un nuovo farmaco antiepilettico che potrebbe rappresentare una potenziale e valida alternativa nel SRSE quando riappaiono le scariche elettriche o cliniche [2].

Una donna di 76 anni, affetta da cardiopatia ischemica cronica, artrite reumatoide, ipotiroidismo e decadimento cognitivo, è stata trasportata in Pronto Soccorso per dispnea, febbre e stato confusionale. Nei giorni seguenti lo stato clinico e il livello di coscienza sono peggiorati fino allo stato di coma. La RM encefalo ha evidenziato solo aspecifiche iperintensità sottocorticali nelle sequenze T2 e FLAIR. Gli esami EEG hanno mostrato alterazioni rilevanti e diffuse, suggestive per stato di male epilettico non-convulsivo, probabilmente correlato a un'encefalite autoimmune. L'analisi del liquor cerebrospinale ha escluso patologie infettive e demielinizzanti. La paziente è stata trasferita in Terapia Intensiva e trattata con terapia standard per indurre una sedazione farmacologica. Dopo la riduzione della sedazione e il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa, lo stato comatoso persisteva. Le condizioni cliniche e il tracciato EEG sono migliorati solo dopo l'introduzione di perampanel (6 mg) e topiramato (400 mg).

La descrizione di questo caso mostra la potenziale utilità di perampanel nel migliorare l'attività elettrica nel SRSE; questo farmaco rappresenta una valida alternativa terapeutica nello SRSE.

### *Bibliografia*

- 1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23.*
- 2. Rohrer A, Höfler J, Kalss G, Leitinger M, Kuchukhidze G, Deak I, Dobesberger J, Novak H, Pilz G, Zerbs A, Trinka E. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:354-8.*



## ***Eslicarbazepina come trattamento aggiuntivo o monoterapia in pazienti con epilessia focale: uno studio di un singolo centro***

*G. Ferrigno<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1</sup>, M. Ascoli<sup>1</sup>, S. Calabrò<sup>1</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro*

*<sup>2</sup>Centro Regionale Epilessie, Ospedale "Bianchi – Melacrino – Morelli", Reggio Calabria*

L'eslicarbazepina(ESL) è un antiepilettico di terza generazione del gruppo delle dibenzazepine, come carbamazepina e oxcarbazepina, approvato nel 2009 come add-on in pazienti con epilessia focale. Questo studio si propone di valutare efficacia e tollerabilità dell'ESL in add-on o monoterapia in pazienti con epilessia focale.

Sono stati arruolati pazienti con epilessia focale refrattaria ad  $\geq 1$  antiepilettici in varie combinazioni che avevano iniziato terapia con ESL. Sono stati esclusi pazienti con follow-up < 3 mesi. Sono state valutate l'efficacia del farmaco (pazienti "responsivi", ovvero con riduzione > 50% della frequenza critica, o liberi da crisi all'ultimo follow up) e la sua tollerabilità (interruzioni della terapia per eventi avversi).

Sono stati inclusi 16 pazienti (età media: 57 anni, range 21-86; 5 femmine). Dieci/16 pazienti erano farmaco-resistenti. Quindici sono stati trattati con ESL 800mg/die, uno con 1200mg/die. La durata mediana del follow-up è stata di 8 mesi (range, 3-30). Dei 10 pazienti farmaco-resistenti, 7(70%) presentavano un drastico miglioramento (4 responsivi e 3 liberi da crisi) ad un follow-up di 4-12 mesi. Altri 2 interrompevano ESL dopo un anno per inefficacia, ed uno per eventi avversi. I restanti 6 assumevano ESL come primo add-on: di questi, 5(83%) mostravano un notevole miglioramento (2 responsivi e 3 liberi da crisi) dopo 3-5 mesi. Due dei pazienti liberi da crisi sono stati successivamente posti in monoterapia con ESL. In totale, 4/16 pazienti (25%) interrompevano il trattamento per eventi avversi.

Questo lavoro mostra l'efficacia dell'ESL nella maggior parte dei soggetti trattati, sottolineando il potenziale terapeutico dell'ESL anche in monoterapia in pazienti con epilessia focale.



## ***Studio osservazionale monocentrico sugli outcome materni e fetali dell'utilizzo del Topiramato in gravidanza***

*F. Furia<sup>1</sup>, E. Zambrelli<sup>1</sup>, K. Turner<sup>1</sup>, A. Franza<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>2</sup>, S. Malanchini<sup>2</sup>, A.M. Marconi<sup>2</sup>, M.P. Canevini<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ASST Santi Paolo e Carlo di Milano, Centro Epilessia e Medicina Del Sonno, UO NPI, Milano

<sup>2</sup>ASST Santi Paolo e Carlo di Milano, Centro Epilessia e Medicina Del Sonno, UO NPI, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Neuroscienze, Milano

Il presente lavoro studia i potenziali effetti teratogeni e l'outcome materno-fetale del trattamento con Topiramato, in donne gravide affette da epilessia.

Sono state analizzate 28 gravidanze di 25 donne (età 26-39 anni), affette da epilessia, in trattamento con Topiramato in monoterapia (n=13) o politerapia (n=15), raccolte dai dati Eurap del nostro centro. Sono stati valutati: presenza e tipologia di crisi in gravidanza, complicanze ostetriche, riscontro ecografico e/o clinico di malformazioni e parametri antropometrici alla nascita.

Il 46% di donne in terapia con Topiramato ha presentato crisi in gravidanza, di cui il 46% convulsive.

Sono state osservate le seguenti complicanze ostetriche: 1 placenta previa centrale, 2 casi di ipertensione gestazionale e 2 episodi di coliche renali. Si segnalano 2 parti pre-termine, 5 bambini con basso peso alla nascita e 10 punteggi Apgar inferiori a 10 a 1' e/o 5'. Il 7% delle gravidanze (n=2) è esitato in aborto, uno spontaneo (in monoterapia) e uno volontario per malformazione multipla cardiaca e a carico del SNC (in politerapia). Si segnala una morte neonatale per versamento toracico e ascitico. Dei 26 bambini nati, 6 hanno presentato malformazioni alla nascita (1 difetto del tubo neurale, 1 assottigliamento del corpo calloso, 1 ipospadia, 1 criptorchidismo, 1 malformazione del secondo dito del piede destro e 1 fossetta sacrale a fondo cieco).

Il presente studio conferma i dati di letteratura di aumentata teratogenesi e peggiore outcome ostetrico nelle donne in trattamento con Topiramato senza differenza fra politerapia e monoterapia.





## **40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia**

### ***#SorprenderEpilessia: Informare per non farsi sorprendere dall'Epilessia! Un progetto informativo LICE Puglia 2015 - 2017***

*A. Lalla, T. Martino, M.T. Di Claudio, C. Avolio, G. d'Orsi per il Gruppo Collaborativo #SorprenderEpilessia LICE Puglia*

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

Valutare la conoscenza dell'epilessia nei pazienti/caregivers e nella popolazione generale, e l'assistenza degli operatori sanitari (OS) durante una crisi epilettica convulsiva (CEC) attraverso un progetto informativo, #SorprenderEpilessia, della sezione regionale LICE Puglia.

Dal gennaio 2015 al febbraio 2017, sono stati effettuati 14 incontri divulgativi nelle scuole e 3 nello sport, 3 riunioni informative con pazienti/caregivers, 2 congressi di aggiornamento sulla gestione della CEC con OS. Sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali, è stato somministrato un questionario di 24 domande che ha valutato l'epilessia nel contesto sociale e la modalità di assistenza durante una CEC. Il questionario è stato somministrato ad un campione costituito da 1070 soggetti, di cui 154 OS, 348 pazienti/caregiver, 568 soggetti della popolazione generale, appaiati per sesso, età, scolarità. I confronti statistici sono stati eseguiti attraverso Fisher's exact test for count data.

Il 30,8% della popolazione generale ritiene che l'epilessia sia una malattia psichiatrica. Il 74,3% dei pazienti/caregivers mette qualcosa in bocca per evitare il morsus nella CEC (73,3% popolazione generale). Il 67% degli OS posiziona una cannula di Guedel durante la CEC, il 61% somministra una benzodiazepina, il 66,8% chiama il 118 a fronte del 59,5% del gruppo dei pazienti/caregivers e del 49,3% della popolazione generale. Il 66,2% degli OS predispone il ricovero ospedaliero al termine di una CEC indipendentemente dalla storia clinica.

È necessaria una adeguata formazione per la gestione dell'epilessia e della CEC rivolta non solo ai pazienti e alla popolazione generale, ma anche agli OS.



## *Eslicarbazepina acetato nell'epilessia ad esordio parziale*

*S. Lattanzi, C. Cagnetti, N. Foschi, L. Provinciali, M. Silvestrini*

*Clinica di Neurologia, Dip. Med. Sperim. e Clin., Università Politecnica delle Marche, Ancona*

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di eslicarbazepina acetate (ESL) come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con epilessia ad esordio parziale.<sup>1,2</sup>

È stata condotta un'analisi dei pazienti con crisi ad esordio parziale, con o senza secondaria generalizzazione, a cui è stata prescritta ESL come terapia aggiuntiva ad un regime antiepilettico a doaggio stabile da almeno tre mesi. Gli outcomes dello studio sono stati il tasso di ritenzione del farmaco, la riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza di crisi, la libertà da crisi, e la comparsa di effetti avversi a sei mesi dall'inizio del trattamento.

A sei mesi, il tasso di ritenzione del farmaco è stato 82.8%, ed il 13.8% dei pazienti risultava libero da crisi. La riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi è stato osservato nel 72.4% dei pazienti. Effetti avversi di entità lieve o moderata sono stati riportati dal 37.9% dei pazienti; i più frequenti sono stati dizziness, sonnolenza e nausea. Non sono emerse differenze statisticamente significative in alcuno degli outcomes in relazione alla storia espositiva alle dibenzazepine di vecchia generazione.

ESL si è dimostrata efficace e ben tollerata in pazienti adulti con crisi epilettiche ad esordio parziale.

### *Bibliografia*

- 1. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2011 Dec 7;(12):CD008907.*
- 2. Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI, Bonifácio MJ, Palma N, Whyment A, Spanswick D, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. Neuropharmacology 2015;89:122-135.*



## ***Efficacia e tollerabilità del Perampanel in pazienti affetti da disabilità intellettiva ed epilessia***

*R. Mandarano, S. Negrin, E. Osanni, A. Danieli, P. Bonanni*

*IRCCS "E. Medea" Polo di Conegliano (Treviso), UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano*

L'obiettivo dello studio è estendere le conoscenze attuali sull'efficacia e le possibili reazioni avverse di tipo comportamentale del Perampanel in soggetti con epilessie refrattarie e disabilità intellettiva.

Studio monocentrico retrospettivo, open label. Criteri di inclusione: 1) follow up di almeno 3 mesi; 2) presenza di disabilità intellettiva. End-point di efficacia e tollerabilità: responder rate, incidenza e gravità delle reazioni avverse.

46 pazienti inclusi, di età compresa tra gli 8 ed i 55 anni. Intervallo di follow-up compreso tra i 4 ed i 21 mesi. Livello di disabilità intellettiva da borderline a profonda, con una prevalenza di forme moderate-gravi (65%). Dose media giornaliera di Perampanel di 5.6 mg (range 2-12 mg). La riduzione delle crisi è stata ottenuta nel 67% dei pazienti, con una percentuale di responder del 58% e con scomparsa di crisi nel 7 % dei casi. Gli eventi avversi sono stati osservati nel 48% dei soggetti (22), con problematiche comportamentali nel 22% dei casi e di grado severo nel 4% dei casi. Tra gli effetti collaterali più frequenti: aggressività, agitazione e disturbi del tono dell'umore. In 13 pazienti il trattamento farmacologico è stato sospeso, per inefficacia (69%) ed eventi avversi (31%).

Nella nostra casistica di soggetti con epilessia farmaco-resistente e disabilità intellettiva l'uso del Perampanel ha determinato una significativa riduzione delle crisi in assenza di reazioni avverse nel 52% dei casi. La pre-esistenza di problematiche comportamentali o di politerapia farmacologica non sembra fornire elementi predittivi del rischio di effetti collaterali comportamentali aggiuntivi.



## ***Aspetti demografici, clinici, sociali e relazionali correlati alla qualità della vita dei pazienti epilettici***

*A. Marrelli<sup>1</sup>, P. Stratta<sup>2</sup>, R. Ciuffini<sup>3</sup>*

*Ospedale San Salvatore, U.O.C. Neurofisiopatologia - Centro Epilessie, L'Aquila, Italia (1) - ASL 1 Abruzzo Avezzano - Sulmona - L'Aquila, Dipartimento di salute Mentale, L'Aquila, Italia (2) - Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, L'Aquila, Italia (3)*

Il Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) (1) è un valido strumento di valutazione di aspetti sia correlati alla salute in generale che specifici dell'epilessia rilevanti per la gestione clinica della malattia. La validazione italiana dello strumento (2) ha dimostrato le buone proprietà psicometriche e la sensibilità a variabili cliniche e demografiche, quali età, durata di malattia, frequenza delle crisi, terapia farmacologica.

Scopo dello studio è estendere la valutazione della qualità della vita, misurata attraverso il QOLIE-31, oltre che a variabili demografiche e cliniche anche a variabili sociali e relazionali.

Sono state valutate 72 persone con epilessia (età media 29 ds 4,2) mediante una scheda anamnestica semistrutturata e la somministrazione del QOLIE-31.

Il QOLIE-31 evidenzia una peggiore qualità di vita in relazione a maggiore durata di malattia e frequenza delle crisi, presenza di epilessia sintomatica, crisi focali, effetti collaterali dei farmaci, più basso livello culturale, stato civile (single/separato) e riconoscimento di invalidità civile.

La relazione che abbiamo rilevato tra qualità della vita e fattori specifici della malattia è in accordo con i dati di letteratura (2). Rileviamo anche una relazione dei punteggi del QOLIE-31 con variabili di tipo sociale e relazionale. Il QOLIE-31 è un utile strumento di valutazione idoneo alla valutazione di fattori ambientali ed individuali che influiscono sulla qualità della vita delle persone con epilessia.

### *Bibliografia*

*1. Devinsky O. Clinical uses of the quality of life in epilepsy inventory. Epilepsia 1993; 34 (suppl4) 39-44.*

*2 .Beghi E., Niero M., Roncolato M. Validity and reliability of the italian version of the Quality-of-life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). Seizure 2005 14,452-458*



***Efficacia del Perampanel in pazienti con epilessia focale con o senza generalizzazione farmacoresistente. Studio retrospettivo e analisi per sottogruppi***

*A. Mascia, P. Quarato, A. D'Aniello, S. Casciato, G. Di Gennaro*

*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli*

Il perampanel è un nuovo farmaco antiepilettico disponibile in Italia da circa 2 anni, indicato in add-on nelle epilessie focali farmacoresistenti. Scopo dello studio è valutare, in un contesto “real-life”, la sua efficacia e tollerabilità in pazienti con epilessia focale farmacoresistente o con encefalopatia epilettica. Sarà valutata, inoltre, un'eventuale correlazione tra caratteristiche cliniche, eziologia, tipo di epilessia, quadro EEG e risposta terapeutica al farmaco.

Sono stati valutati retrospettivamente i dati clinici e strumentali di pazienti affetti da epilessia focale farmacoresistente con o senza secondaria generalizzazione a cui è stato dato il Perampanel in add-on. Sono stati oggetto di analisi: i dati demografici, l'inquadramento sindromico, le caratteristiche elettroencefalografiche, gli esami strumentali (RM encefalo e/o TC cerebrale). La frequenza delle crisi è stata valutata, al basale, a 3 mesi (T3) e a 6 mesi (T6) dall'inizio del trattamento. L'outcome: è stato considerato buono se la riduzione delle crisi era > 50%, non-buono se la riduzione delle crisi si attestava al di sotto del 50%.

Sono stati arruolati 171 pazienti (83 m e 88 f) di età compresa tra i 14- 67 aa con una durata media di epilessia di 24.6 anni (range 2-61).

I dati preliminari esaminati documentano una buona risposta al Perampanel in caso di crisi a secondaria generalizzazione a fronte di una bassa incidenza di effetti collaterali, mentre la correlazione outcome caratteristiche elettroencefalografiche evidenzia un buon outcome nei pazienti con quadro EEG di anomalie focali rispetto ai pazienti con quadri elettroencefalografici caratterizzati da multifocalità.

***Bibliografia***

- 1. Perampanel: a review of clinical efficacy and safety in epilepsy. Greenwood J., Valdes J. Pharmacy and Therapeutics 2016 nov; 41 (11): 683-698*
- 2. A two-year retrospective evaluation of perampanel in patients with highly drug-resistant epilepsy and cognitive impairment. Huber B, Schmid G. Epilepsy Behav. 2017 Jan.*



### *Perampanel: esperienza clinica di Ferrara*

*S. Mazzoli\*, E. Fallica\*, E. Cesnik\*, V. Govoni\*\*, G.J. Rosa\*\*, V. Rispoli\*\*, C. Monetti\**

*\*U.O. Neurologia - Arcispedale Sant'Anna di Cona, Ferrara*

*\*\*U.O. Clinica Neurologica - Arcispedale Sant'Anna di Cona, Ferrara*

Perampanel (PER) è un AED antagonista del recettore post-sinaptico AMPA in commercio in Italia dal 2015. Approvato in add-on nelle epilessie farmaco-resistenti focali senza e con secondaria generalizzazione e nell'epilessie generalizzate tonico-cloniche<sup>2</sup>. Presentiamo l'esperienza del Centro Epilessia di Ferrara.

PER è stato introdotto in add-on in 14 pazienti (5 maschi 9 femmine, età media 48 anni) con epilessia focale farmaco-resistente. Il farmaco è stato introdotto alla dose di 2 mg e titolato, a seconda dei casi sino a 6-10 mg. Il follow-up medio è stato di 12 mesi.

Nella maggioranza dei pazienti trattati PER era terzo (6/14) o quarto add-on (5/14). Sei assumevano un induttore enzimatico. La dose media finale era 6 mg. Il 57% ha ottenuto una riduzione di almeno il 50% delle crisi, 1/14 un completo controllo. Sei pazienti hanno presentato effetti collaterali (3 con induttore); vertigine, disequilibrio e sonnolenza erano i più comuni<sup>3</sup>, ma solo 2 hanno sospeso il farmaco; il 14% ha presentato un incremento delle crisi. Nessuno ha avuto disturbi psichiatrici.

La nostra casistica, pur limitata e con breve follow-up, conferma l'efficacia di Perampanel come add-on nell'epilessia focale farmaco-resistente a fronte di una buona tollerabilità. Gli effetti collaterali più comuni sono stati prevenuti e gestiti rallentando la titolazione e suggerendo un'assunzione prima di dormire. Tre pazienti hanno sospeso la terapia per aggravamento delle crisi, come riportato in altre casistiche. Risultati più attendibili sull'efficacia e tollerabilità si potranno valutare utilizzando PER come primo add-on.



## Diagnosi e terapia della malattia epilettica in un ospedale rurale del sud del Madagascar

M.E. Morelli<sup>1</sup>, M. Padovani<sup>2</sup>, A. Pasotto<sup>2</sup>, L. Mantoani<sup>3</sup>, P. Manganotti<sup>1</sup>, F. Monti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Neurologica Universitaria, Ospedale di Cattinara, Trieste

<sup>2</sup>Associazione O.N.L.U.S. "Amici di Ampasilava - Madagascar", Ospedale "Vezo", Tulear - MG

<sup>3</sup>Struttura Semplice di Neurofisiopatologia, Clinica Neurologica Universitaria, Ospedale di Cattinara, Trieste

In Madagascar l'epilessia ha una prevalenza di 23,5/1000 abitanti, 2-3 volte quella dei Paesi sviluppati. Il 92% dei pazienti non è trattato per carenza di strutture mediche e stigma socioculturale. Fra le cause più frequenti figurano danni perinatali, infezioni (malaria, neurocisticercosi) e traumi. Il progetto, nato dalla collaborazione tra l'Ospedale "Vezo", fondato da un gruppo di medici volontari di Bologna e la S.S. di Neurofisiopatologia della Clinica Neurologica di Trieste, si propone di migliorare la cura dei pazienti epilettici afferenti all'ospedale malgascio.

Una volta all'anno è presente un'equipe composta da un neurologo, uno specializzando ed un infermiere italiani; è stato addestrato un infermiere professionale, volontario presso l'Ospedale Vezo, all'esecuzione di EEG, trasmessi in posta elettronica in Italia per la refertazione; infine da quest'anno è stato impostato un database di pazienti epilettici seguiti dal 2015 ed il 2017.

Sono stati visitati presso l'Ospedale Vezo 132 pazienti. Evidenze: esordio dell'epilessia entro i primi 20 anni di vita nel 51% dei pazienti, dopo i 20 anni nel 15%, in età non definibile nel 34%; focalità epilettogena nel 14% dei pazienti, anomalie epilettiformi generalizzate nel 7%; diagnosi eziologica di infezione nel 6% dei pazienti, trauma cranico nel 3%, eziologia sconosciuta nell'83%; compliance terapeutica nel 19% dei pazienti.

Tali dati suggeriscono una relativa maggior incidenza dell'epilessia in età pediatrica, ed una possibile discreta quota di focalità epilettogene all'origine della malattia, corrispondenti a focolai patologici di infezioni, traumi, etc. Tuttavia la diagnosi eziologica necessita di maggiore precisione e la compliance terapeutica è ancora insufficiente.

### Bibliografia

1. Andriantimahavandy A, Lesbordes JL, Rasoaharimalala B, Peghini M, Rabarijaona L, Roux J, et al. Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health TM IH*. 1997 Aug;2(8):741-6.
2. Jacobs K, Julyan M, Lubbe MS, Burger JR, Cockeran M. Medicine possession ratio as proxy for adherence to antiepileptic drugs: prevalence, associations, and cost implications. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:539.
3. Jost J, Raharivelo A, Ratsimbazafy V, Nizard M, Auditeau E, Newton CR, et al. Availability and cost of major and first-line antiepileptic drugs: a comprehensive evaluation in the capital of Madagascar. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1726.



## ***Prime esperienze cliniche con perampanel in pazienti adulti con encefalopatia epilettica***

*B. Orlando, S. Quitadamo, T. Martino, M.T. Di Claudio, A. Lalla, C. Avolio, G. d'Orsi*

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

Valutare l'efficacia e la tollerabilità del perampanel (PER) in pazienti adulti con encefalopatia epilettica.

Abbiamo studiato 30 pazienti adulti (età media 31.6 anni, range 19-55) con epilessia farmacoresistente e deficit cognitivo di diverso grado, classificati in epilessia strutturale (n=18), sindrome di Lennox-Gastaut (n=9), malattia di Lafora (n=2), sindrome di Dravet (n=1). Il numero medio di farmaci antiepilettici precedentemente usati è stato di 9 (range 3-12), la mediana di concomitanti farmaci antiepilettici di 2 (range 1-4). La posologia del PER è stata di 2 mg/die all'addormentamento notturno, con incremento di 2 mg/die ogni 4 settimane.

La percentuale di aderenza al PER è stata del 92% a 3 mesi, 76% a 6 mesi, 72% a 12 mesi. La dose media di PER è stata di 5.6 mg (range 2-12) a 12 mesi. La percentuale di risposta al trattamento (>50%) è stata del 61% a 3 mesi, 58% a 6 mesi e 44% a 12 mesi. Il 36% dei pazienti ha manifestato effetti collaterali, con interruzione del trattamento nel 24%; i più comuni sono stati le vertigini e, soprattutto, le modificazioni comportamentali (in primo luogo aggressività, con sospensione del PER nel 20%). Le variazioni comportamentali non sono state influenzate dall'uso concomitante di altri farmaci, ma sono state osservate in 7 pazienti su 11 con storia di disturbi del comportamento.

PER può determinare un miglioramento clinico in una minoranza di pazienti adulti con encefalopatia epilettica ed epilessia altamente resistente ai farmaci. E' raccomandabile il monitoraggio di problematiche comportamentali.





***Efficacia e sicurezza del Eslicarbazepina acetato come trattamento aggiuntivo per l'epilessia farmaco-resistente: studio retrospettivo nella pratica clinica con follow-up a lungo termine***

*E. Osanni, P. Bonanni*

*IRCSS "E. Medea" Conegliano, UOS Epilettologia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano*

Obiettivi: valutare l'efficacia a lungo termine e la tollerabilità dell' Eslicarbazepina acetato (ESL) come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti con epilessia farmaco-resistente.

Metodo studio retrospettivo in aperto di un singolo centro di III livello in pazienti con epilessia refrattaria con crisi focali, con follow-up (FU) clinico minimo di 12 mesi.

E' stata stimata la percentuale di pazienti con una riduzione delle crisi  $\geq 50\%$  (responders).

La tollerabilità è stata valutata in relazione all'incidenza e alla gravità delle reazioni avverse (ADRs) e del drop-out.

Risultati: 27 pazienti sono stati inclusi. 6 pazienti (22%) avevano più di 20 crisi/mese, 18 (66%) avevano 2-20 crisi/mese. Alla valutazione basale, 22 pazienti (81%) assumevano più di due AEDs (2-6). Nessuno aveva in associazione carbamazepina. 8 (30%) erano in terapia VNS.

A 12 mesi è stata osservata una percentuale di responders del 33% (9/27). 15% (4/27) dei pazienti avevano una riduzione delle crisi  $< 50\%$ . Nessuno era libero dalle crisi (rispetto invece al 15% del FU a 6 mesi). 7/27 (26%) ha presentato effetti collaterali, indipendentemente dal numero di AEDs concomitanti: il più frequente era rappresentato da grave iponatriemia (3/7). 8/27 (30%) pazienti ha interrotto l'assunzione del farmaco tra i 9 e i 12 mesi.

Conclusioni: l'utilizzo di ESL è stato associato ad una significativa riduzione delle crisi a 12 mesi, in assenza di ADRs, in circa 1/3 del campione, pur in assenza di pazienti liberi da crisi a lungo termine in contrasto con gli studi pre-clinici. Considerando la gravità dell'epilessia del nostro campione, il tasso di responders è ancora elevato.

***Bibliografia***

- 1. F.D. Correia et al, Two year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study. Epilepsy Research, 2014 (108), pp 1399-1405,*
- 2. P. Halasz et al, Longterm efficacy and safety of ESL: results of 1 year open-label extention study in partial-oncet seizures in adult with epilepsy. Epilepsia 51, 2010 pp 1963-1969*
- 3. Hufnagel et Al, Long-term safety and efficacy of ESL as adjunctive therapy in the treatment of partial-oncet seizures in adult with epilepsy: results of a 1 year of open-label extention study. Epilepsy Res 2013 (103) 2-3; pp 262-269*



## *Eslicarbazepina nella pratica clinica: efficacia e tollerabilità*

*D. Passarelli<sup>o</sup>, C. Bompreszi<sup>\*</sup>, R. Fabbri<sup>”</sup>, A.R. Guidi<sup>^</sup>*

*Azienda USL della Romagna*

*<sup>o</sup>UO Neurologia Ravenna - Ospedale di Faenza*

*<sup>”</sup>U.O. Neurologia Ravenna - Ospedale di Lugo*

*<sup>^</sup>U.O. Neurologia Ravenna, Ospedale di Ravenna*

*<sup>\*</sup>U.O. Neurologia Forlì - Cesena - Ospedale di Cesena*

Abbiamo valutato il follow up a 18 mesi di 13 pazienti (pz), cui è stata associata eslicarbazepina acetato alla terapia antiepilettica concomitante: 8 pz presentavano un' epilessia parziale focale sintomatica lesionale, 5 pz un' epilessia da causa sconosciuta, con o senza disabilità cognitiva.

I pazienti erano molto eterogenei e le motivazioni della scelta terapeutica differenti.

Gli 8 pz con epilessia sintomatica presentavano rispettivamente: neoplasia (5), lesione ischemica ad evoluzione emorragica (1), traumatica (1), sclerosi temporo-mesiale (STM) sottoposta a chirurgia (1).

I 5 pz con epilessia da causa sconosciuta presentavano disabilità cognitiva (4), diabete insulino-dipendente (1), morbo di Chron (1).

I pazienti erano in terapia con 2 - 3 farmaci e in precedenza avevano provato diverse associazioni terapeutiche. Tutti, ad eccezione di 1 con epilessia criptogenica farmacoresistente, hanno controllato le crisi.

I 5 pz con neoplasia ad evoluzione peggiorativa, trattata chirurgicamente e sottoposta a radio e chemioterapia presentavano crisi plurimensili, talora in cluster, 1 sfociato in stato di male. Eslicarbazepina acetato, è stata associata per non interferire con la chemioterapia. I pazienti hanno controllato le crisi nonostante l'evoluitività della lesione. Negli altri la scelta è stata determinata da patologie concomitanti: m. Chron, diabete e/o intolleranza a precedenti terapie.

L'esperienza sui nostri casi, sicuramente limitata, vuole essere un suggerimento clinico-terapeutico, per quei pz. non adeguatamente controllati ed in cui l'eventuale scelta di farmaci di prima generazione è discutibile per comorbidità e patologie cliniche associate.

### *Bibliografia*

- 1. Clinical utility of eslicarbazepine: current evidence - G. Zaccara, F. Giovannelli, et. all - Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 781-789.*
- 2. Pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate-A national approach to the evaluation of therapeutic drug monitoring data and clinical outcome. Svendsen T, Brodtkorb E et all. - Epilepsy Res. 2017 Jan;129:125-131.*
- 3. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. Shorvon SD, Trinka E et all. - J Neurol. 2017 Mar;264(3):421-431.*



## *Crisi focali come sintomo di presentazione di radionecrosi cerebrale*

*C. Prosperetti<sup>1</sup>, G. Pesce<sup>2</sup>, P. Agazzi<sup>1</sup>*

*Neurocentro della Svizzera Italiana, Centro Sonno ed Epilessia, Lugano - CH  
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Neurooncologia, Bellinzona - CH*

La radionecrosi rappresenta un effetto collaterale a lungo termine potenzialmente epilettogeno della radioterapia, che si presenta in percentuali variabili nei pazienti trattati (dal 5% a 6 mesi fino al 25% a 17 mesi) (1). La diagnosi non è sempre facile, in particolare discriminare vs una recidiva tumorale (2). Crisi epilettiche secondarie a radionecrosi sono state descritte in maniera aneddotica. Descriviamo quindi tre casi in cui la radionecrosi si è presentata con crisi focali motorie.

1° caso G.D. 51 anni, affetto da emangiopericitoma parasagittale destro, trattato con chirurgia e radioterapia adiuvante nel 2012 (35 Gy), che nel 2016 ha presentato uno stato epilettico (SE) focale motorio coinvolgente il collo a sinistra, l'addome e la gamba, trattato con successo con steroidi ed antiepilettici (AED). La RM cerebrale mostrava una lesione nodulare parasagittale destra assumente gadolinio, interpretata come radionecrosi e trattata con Bevacizumab. La terapia antiepilettica è stata sospesa dopo un anno senza recidive. 2° caso P.M. 46 anni, affetto da emangiopericitoma anaplastico occipitale parasagittale destro, trattato con chirurgia, radiocirurgia stereotassica (15 Gy) e radioterapia adiuvante (59.4 Gy) nel 2013, che ha presentato nel 2016 crisi focali motorie coinvolgenti la gamba sinistra e visive, controllate con steroidi ed AED. La RM cerebrale mostrava una lesione compatibile con radionecrosi e trattata con Bevacizumab. 3° caso: G.M. 46 anni, noto per una metastasi cerebrale da melanoma frontale destra, trattata con chirurgia e radioterapia adiuvante nel 2014 (35 Gy), che ha presentato nel 2016 uno SE focale motorio coinvolgente l'emivolta e la mano sinistra. La RM cerebrale mostrava una lesione assumente gadolinio, che veniva asportata con diagnosi istologica di radionecrosi. Dopo la chirurgia la terapia antiepilettica è stata rapidamente sospesa senza recidive.

La comparsa di crisi focali in pazienti con tumori cerebrali senza una precedente storia di epilessia correlate al tumore, possono rappresentare il primo sintomo di radionecrosi cerebrale. La nostra osservazione suggerisce che in questi casi l'epilessia può essere risolta trattando la radionecrosi.

### *References*

- 1. Zachary A. Kohutek<sup>1</sup>, Yoshiya Yamada<sup>1</sup>, Timothy A. et al, Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases, J Neurooncol. 2015 October ; 125(1): 149–156*
- 2. Patrick G. Morris, Philip H. Gutin, Edward K. Avila, Marc K. Rosenblum, and Andrew B. Lassman  
Seizures and Radionecrosis From Non-Small-Cell Lung Cancer Presenting As Increased Fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography Journal of Clinical Oncology 2011 29:12, e324-e326*



## **Quando l'EEG parla più del Neuroimaging**

*G.L. Pruneddu<sup>1</sup>, S. Dell'Avvento<sup>1</sup>, M.S. Dettori<sup>1</sup>, M. Fadda<sup>1</sup>, G. Luzzu<sup>1</sup>, D.M. Simula<sup>1</sup>, S. Mattozzi<sup>1</sup>, S. Sotgiu<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, S. Casellato<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, A.O.U., Sassari*

<sup>2</sup>*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Niguarda, Milano*

Le displasie corticali focali (FCD) possono essere difficili da evidenziare con il neuroimaging; l'elettroencefalografia può dimostrarsi utile per supportare l'ipotesi.

Descriviamo il caso di un bambino di 9 anni giunto all'età di 2 per crisi epilettiche focali, presenti in veglia e in sonno, di breve durata. Gli elettroencefalogrammi (EEG) intercritici mostravano polipunte rapide su F8 ad andamento pseudoperiodico in sonno NREM che, unitamente alle caratteristiche delle video-EEG critiche e della clinica, erano suggestivi per il sospetto di una Displasia Corticale Focale (FCD).

È stata eseguita risonanza magnetica encefalo (RMN) 1,5 Tesla mirata alla regione frontale destra, risultata negativa. Instaurata terapia con Oxcarbazepina con beneficio. Gli EEG intercritici, seppur migliorati, mostravano invariata la focalità su F8.

Dopo oltre due anni di benessere, sospensione della terapia e nel follow-up EEG si assiste a riattivazione della focalità intercritica, con registrazione di sequenze di parossismi reclutanti identiche a quelle osservate all'esordio dell'epilessia.

La immutata morfologia e localizzazione dei parossismi negli EEG intercritici, pur in assenza di crisi cliniche, imponeva di ripetere una RMN 1,5 Tesla che, eseguita in altra sede, si è confermata negativa.

Persistendo il sospetto di una FCD, il paziente è stato pertanto avviato alla consulenza prechirurgica che confermava l'ipotesi d'invio e, nella quasi certezza di recidiva della crisi, proponeva una stereo-EEG.

Il nostro caso dimostra come l'EEG sia fondamentale per guidare il follow-up di un paziente e per stabilire le strategie terapeutiche anche in assenza di crisi cliniche e con negatività del neuroimaging.

### *Bibliografia*

- 1. Soheyl Noachtar, Özgür Bilgin, Jan Rami, Nelly Chang, Ipek Midi, Christian Vollmar, and Berend Feddersen (2008) Interictal regional polyspikes in noninvasive EEG suggest cortical dysplasia as etiology of focal epilepsies. Epilepsia, 49(6):1011-1017,*
- 2. Imad M. Najm, Laura Tassi, Harvey B. Sarnat, Hans Holthausen, Giorgio Lo Russo(2014) Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs). Acta Neuropathol 128:5-19*



## Agonisti del PPAR-alfa come nuovo approccio terapeutico per l'epilessia frontale notturna

M. Puligheddu<sup>1</sup>, M. Melis<sup>2</sup>, G. Pillolla<sup>2</sup>, G. Milioli<sup>3</sup>, L. Parrino<sup>3</sup>, F. Marrosu<sup>4</sup>, M. Terzano<sup>3</sup>, M. Pistis<sup>2</sup>, A. Muntoni<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Research Sleep Disorder Center, University of Cagliari, Monserrato

<sup>2</sup>Dept of Biomedical Sciences, University of Cagliari, Monserrato

<sup>3</sup>Sleep Disorder Centre, University of Parma, Parma

<sup>4</sup>Dept of Medical Sciences, University of Cagliari, Monserrato

<sup>5</sup>Consiglio Nazionale delle Ricerche, Monserrato

L'epilessia frontale notturna (NFLE) è una forma parziale che nella sua forma idiopatica si presenta in forma sporadica e familiare e in circa il 25% dei casi, con ereditarietà autosomica dominante (ADNFLE). Uno dei suoi meccanismi etiopatogenetici chiave è il cosiddetto "gain of function" della subunità recettoriale nicotinic (nAChRs) per l'Acetilcolina contenente la parte mutata nelle sue subunità  $\alpha 4$ ,  $\alpha 2$  e  $\beta 2$  tra le altre. Il fenofibrato, una sostanza conosciuta per i suoi effetti lipemizzanti, è un agonista del "peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR- $\alpha$ )": un fattore di trascrizione che modula negativamente la subunità  $\beta 2$  nAChR. In questo studio si vuole testare l'efficacia clinica della terapia aggiuntiva con fenofibrato in 12 soggetti affetti da ADNFLE\FNLE farmacoresistente (CE N.257).

Il fenofibrato è stato somministrato oralmente in add-on alla dose di 200 mg 3vv\die. Dopo 6 mesi (T1-FEN), è stata valutata la qualità della vita, variazione delle crisi dal diario quotidiano ed è stato eseguito uno studio videopolisonnografico (VPSG) al tempo T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub>-FEN per valutare le variazioni degli eventi parossistici maggiori e minori.

Il diario ha mostrato significativa riduzione delle crisi ( $p=0.002^*$ ) e aumento del benessere soggettivo. I dati digitali VPSG hanno evidenziato significativo controllo delle crisi motorio\comportamentali ( $p=0.0038^{**}$ ).

Dal presente studio emerge un effetto clinico significativo nel controllo delle crisi con l'utilizzo del fenofibrato in add on nei pazienti NFLE con un importante controllo nei meccanismi della patologia stessa, inoltre questi dati aprono nuove prospettive su altre forme di epilessia idiopatiche o geneticamente determinate in cui il nAChRs gioca un ruolo prioritario.

### Bibliografia

1. Porta N, Vallée L, Lécointe C, et al. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist, exerts anticonvulsive properties. *Epilepsia* 2009;50:943-8
2. Melis M, Carta S, Fattore L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors-alpha modulate dopamine cell activity through nicotinic receptors. *Biol Psychiatry* 2010;68:256-64.
3. Puligheddu M, et al. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings. *PLoS One* 2013;8:e64541.



***Sicurezza ed efficacia del Perampanel come terapia di add-on in pazienti con epilessia focale refrattaria, dopo un anno di trattamento in un contesto di real-world***

*F. Rinaldi<sup>1</sup>, A. Padovani<sup>2</sup>, G. De Maria<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Università degli studi di Brescia, Neurofisiopatologia, Brescia*

<sup>2</sup>*Università degli studi di Brescia, Clinica neurologica, Brescia*

Valutare l'efficacia e la tollerabilità del perampanel (PER), antagonista non competitivo dei recettori AMPA, come add-on in pazienti adulti con epilessia focale refrattaria.

Metodi: Studio prospettico, open-label, osservazionale condotto in pazienti reclutati da Maggio 2015 a Febbraio 2016 presso il Centro Regionale per l'Epilessia del nostro ospedale. Il follow-up è durato un anno, con visite di controllo trimestrali. All'inizio del trattamento I pazienti assumevano in media 7.67 AED.

Abbiamo arruolato 52 pazienti (M/F=18/34), di cui 3 persi al follow-up. L'età media era 39 anni, con una durata media di malattia di 28.1 anni.

Dopo un anno di terapia, 57.14% dei pazienti ha riportato una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50%; cinque (10,21%) erano seizure-free. Sei (12,25%) hanno riportato una riduzione di meno del 50%. La dose media era 7.57 mg.

31 pazienti assumeva AED induttori enzimatici (CBZ, OXC, PHT). In questo sottogruppo il responder-rate era 45.16%.

Venti pazienti hanno riscontrato effetti collaterali, più frequentemente sonnolenza (11), vertigine/atassia (6), e aggressività (4).

11 (22.48%) pazienti hanno ridotto o sospeso almeno un altro AED; in 4 l'EEG è migliorato. 16 (32.65%) pazienti hanno sospeso PER, dopo una durata media di 163 giorni, con un dosaggio medio di 6.66 mg (range 4-12).

L'aggiunta di PER può determinare significativi miglioramenti, o libertà da crisi, in quasi due terzi dei pazienti con epilessia focale refrattaria. Tale terapia sembra parimenti ben tollerata e sicura. Gli induttori enzimatici potrebbero limitare l'efficacia di PER



## ***Riduzione di frequenza, intensità e durata delle crisi in paziente con epilessia focale farmaco-resistente affetto da Sindrome ring 14 trattato con Cannabis Flos soluzione oleosa***

R. Rizzi<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologia, Dipartimento Neuro-motorio, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

<sup>2</sup>NPI, IRCCS -Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Ospedale Bellaria, Bologna

Nonostante le numerose segnalazioni sull'efficacia della cannabis nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, non è chiaro il ruolo delle diverse componenti e restano sub judice le dosi da impiegare. Descriviamo gli effetti del trattamento con Cannabis Flos <1% THC /9% CBD (Bedrolite) 60 grammi; olio di oliva FU 600 ml, soluzione oleosa secondo metodica di Cannazza et al. 2016 (1) titolata gradualmente a 10 ml x2/die (ottenuto cannabidiolo 200 mg x 2/die) somministrata via PEG, su un ragazzo con epilessia focale farmaco-resistente affetto da sindrome 14 ring

Il paziente maschio di 17 anni e 37 Kg di peso, con diagnosi in precedenza definita e già sottoposto a tutti i trattamenti disponibili compresa VNS, stante la frequenza plurisettimanale e la gravità delle crisi per la possibilità di grappoli (1-2/mese) con conseguenze pericolose quoad vitam (polmoniti ab ingestis) e/o interferenti con la vita di relazione, viene trattato (in add on a fenitoina 175 mg/die e clonazepam 25 mg/die) con Cannabis Flos <1% THC /9% CBD (Bedrolite) 60 grammi; olio di oliva FU 600 ml, soluzione oleosa secondo metodica di Cannazza et al. 2016 (1) titolata gradualmente a 10 ml x2/die (ottenuto cannabidiolo 200 mg x 2/die = 10,81 mg/Kg/die, con incrementi di 50 mg/die a settimana) somministrata via PEG. Il paziente è stato monitorato ad intervalli semestrali con dosaggio plasmatico di fenitoina e visite neurologiche di controllo.

Ottenuta la dose target, sono scomparsi i clusters e si sono dimezzate le crisi, che restano plurisettimanali (massimo intervallo libero di 5 gg). La concentrazione plasmatica di fenitoina non ha subito variazioni da richiedere modificazione della dose, mentre è stata ridotta la posologia di clonazepam da 25 a 18 mg/die. Non è stato necessario intervenire con dosi aggiuntive di clonazepam data l'assenza di grappoli. Non vi sono state inoltre ospedalizzazioni per infezioni respiratorie. Il paziente è migliorato nella vigilanza e nella vita di relazione. Non sono stati rilevati effetti collaterali.

Il nostro caso conferma l'efficacia di cannabidiolo alla dose di 10,81 mg/Kg/die nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente di un ragazzo affetto da sindrome ring 14. Visti i dati incoraggianti della letteratura su efficacia e tollerabilità di cannabidiolo a dosi fino a 20 mg/Kg/die (2), ci apprestiamo ad un ulteriore incremento della dose del farmaco.

### ***Bibliografia:***

1. Cannazza et, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (JPBA)* 2016, Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method

2. Devinsky et al 2016 *Lancet Neurol.* 2016, Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.



## ***Ganaxolone in pazienti con encefalopatia epilettica legata a mutazione di CDKL5: analisi preliminare di uno studio in aperto***

*N. Specchio<sup>1</sup>, M. Chez<sup>2</sup>, D. Tarquinio<sup>3</sup>, O. Devinsky<sup>4</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, J. Lappalainen<sup>5</sup>, B. Dettore<sup>5</sup>, A. Petroneva<sup>5</sup>, E. Carrazana<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>2</sup>*Sutter Neuroscience Institute, Department of Neuroscience, Sacramento - US*

<sup>3</sup>*Emory University School of Medicine, Department of Neuroscience, Atlanta - US*

<sup>4</sup>*New York University, Epilepsy Center, New York - US*

<sup>5</sup>*Marinus Pharmaceutical, Medical Department, Radnor - US*

Il gene X-linked CDKL5 codifica per una proteina chinasi, è implicato in encefalopatie ad esordio precoce e sindrome di Rett atipica. Studio in aperto per esplorare sicurezza, tollerabilità ed efficacia di ganaxolone in pazienti con encefalopatia epilettica causata da mutazioni di CDKL5.

NCT02358538 è uno studio in aperto a dosi flessibili effettuato in 10 centri in Italia e USA. In seguito a visita di screening e baseline, i pazienti sono stati arruolati in uno studio della durata di 26 settimane. La dose di ganaxolone era modificabile fino a 1,800 mg/die (>30kg) o 63 mg/kg/die (<30kg). In seguito i pazienti eligibili erano arruolati in uno studio di estensione di 52 settimane. La misura principale di efficacia era la variazione percentuale dal baseline della frequenza delle crisi mensili.

I dati preliminari sono stati analizzati per i primi 4 pazienti arruolati con mutazione di CDKL5 (4 femmine; età media 7.5 anni; media di durata del trattamento 5 mesi). Tre dei 4 pazienti hanno mostrato una riduzione della frequenza delle crisi che variava da 52% a 88%. I punteggi di CGI-I correlavano con la riduzione delle crisi. Un paziente ha sospeso il trattamento dopo 4 mesi per scarsa efficacia. I tre soggetti responders continuano a ricevere il trattamento. Due pazienti sono stati arruolati nello studio di estensione. Non ci sono stati eventi avversi seri.

Questi risultati preliminari suggeriscono che ganaxolone è sicuro e ben tollerato, può avere un ruolo potenziale nel trattamento dell'epilessia legata a mutazioni di CDKL5.





## *Efficacia e tollerabilità della lacosamide nei pazienti anziani con epilessia focale*

*M. Tappatà<sup>1</sup>, M. Trojano<sup>1</sup>, T. Francavilla<sup>1</sup>, G. Boero<sup>2</sup>, S. Internò<sup>2</sup>, G. Pontrelli<sup>2</sup>, M. Plantamura<sup>2</sup>, G. d'Orsi<sup>3</sup>, T. Di Claudio<sup>3</sup>, C. Avolio<sup>3</sup>, A. La Neve<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Neurologia "Amaducci", Clinica Neurologica del Policlinico di Bari

<sup>2</sup>Struttura Complessa di Neurologia, Ospedale SS Annunziata di Taranto

<sup>3</sup>Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia

Stabilire efficacia e tollerabilità della lacosamide nei pazienti anziani con Epilessia Focale.

Abbiamo condotto uno studio prospettico, longitudinale e open label in 21 pazienti con Epilessia Focale. Lo studio comprendeva 3 periodi: il Basale (3 mesi), la Titolazione fino a 200 mg/die (4 settimane), e l'Osservazione, durante la quale la lacosamide poteva essere incrementata fino alla dose massima tollerata. I criteri di inclusione comprendevano: età superiore ai 59 anni, diagnosi di Epilessia Focale e stabilità della terapia concomitante. I criteri di esclusione erano: sindrome neurologica progressiva, scarsa compliance, storia di pseudocrisi. L'efficacia è stata valutata comparando la frequenza critica media nell'ultimo trimestre di osservazione rispetto al basale.

L'età media dei pazienti reclutati è di 71,2 anni, l'età media di insorgenza 65,6 anni; 8 sono affetti da Epilessia Focale Lesionale, 13 da Epilessia Focale verosimilmente Lesionale; i farmaci antiepilettici precedentemente assunti erano mediamente 1,14.

La dose media giornaliera di lacosamide somministrata è 204 mg, in monoterapia in 5 pazienti, come add-on nei restanti 16.

Il follow-up medio è stato 14,8 mesi; 3 pazienti con follow-up <3 mesi sono stati esclusi dall'analisi di efficacia, che perciò ha incluso 18 pazienti. 10 pazienti (55%) sono liberi da crisi, 5 (28%) hanno avuto una riduzione >75% mentre 3 (17%) non hanno riportato miglioramenti; 2 (10%) hanno sospeso la lacosamide per atassia; 1 paziente (5%) ha lamentato stordimento, che non ha comportato la sospensione della terapia.

I nostri dati suggeriscono eccellenti efficacia e tollerabilità della lacosamide nei pazienti epilettici anziani.



## *Alterazioni diffuse della sostanza bianca predittori di refrattarietà in pazienti affetti da epilessia benigna del lobo temporale*

M. Trimboli<sup>1</sup>, M.E. Caligiuri<sup>2</sup>, L. Mumoli<sup>1</sup>, A. Sarica<sup>2</sup>, A. Cherubini<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro

<sup>2</sup>Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare (IBFM-CNR), Unità di Ricerca di Neuroimmagini, Catanzaro

L'epilessia benigna del lobo temporale (bMTLE) è caratterizzata da esordio in età adulta, assenza di crisi epilettiche per almeno 24 mesi, e risposta alla terapia farmacologica<sup>1</sup>. Un quarto dei pazienti con bMTLE sviluppa refrattarietà alla terapia dopo una decade di malattia. Il nostro obiettivo è stato identificare un potenziale biomarcatore di neuroimmagini che, in fase precoce, sia indice di futura refrattarietà alla terapia farmacologica.

55 partecipanti, selezionati da una più estesa coorte di pazienti bMTLE precedentemente descritti<sup>2</sup>, erano sottoposti al baseline a RMN1.5T. Considerando un follow-up medio di 12±3 anni, la coorte era suddivisa in due gruppi: pazienti bMTLE(n=39) e pazienti bMTLE divenuti refrattari al follow-up(rMTLE)(n=16). Erano eseguite analisi di voxel-based morphometry(VBM), cortical thickness e local gyrification index per paragonare, rispettivamente, densità di sostanza grigia(GM) e sostanza bianca(WM), quantificare lo spessore GM corticale e rilevare anomalie di folding corticale. Il livello di significatività era fissato a  $p < 0.05$  dopo la correzione per comparazioni multiple.

Le analisi concernenti la GM non rivelavano significative differenze al baseline tra bMTLE e rMTLE. Al contrario, l'analisi VBM evidenziava una ridotta densità della WM fronto-temporo-parietale nel gruppo rMTLE rispetto a quello bMTLE già al baseline, quando i pazienti rMTLE erano ancora responsivi alla terapia farmacologica.

Date le caratteristiche clinico-radiologiche, la bMTLE rappresenta una risorsa per meglio delineare i substrati biologici che sottendono le sindromi epilettiche. In questo lavoro, si è tentato di porre in risalto il ruolo potenzialmente cruciale delle alterazioni WM nei processi che determinano la refrattarietà alla terapia nella MTLE.

### *Bibliografia*

1. Labate A., Gambardella A., Andermann E., et al. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7:237-240

2. Labate A, Ventura P, Gambardella A, et al. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic "benign" temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66:562-565.



## ***Perampanel in add-on in pazienti con Epilessia Tumorale: dati preliminari***

*A. Zarabla<sup>1</sup>, G. Pauletto<sup>2</sup>, A. Maialetti<sup>1</sup>, T. Ius<sup>2</sup>, V. Villani<sup>3</sup>, A. Pace<sup>3</sup>, D. Giannarelli<sup>4</sup>, M. Maschio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, UOSD Neurologia, Roma*

<sup>2</sup>*UOS Neurologia, Università S. Maria della Misericordia, Dipartimento di Neuroscienze, Udine*

<sup>3</sup>*Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, UOSD Neurologia, Roma*

<sup>4</sup>*Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Unità di Biostatistica, Roma*

L'epilessia è uno dei sintomi più comuni in pazienti con tumore cerebrale. La scelta del farmaco antiepilettico dovrebbe essere guidata da molteplici fattori, quali l'efficacia sul controllo delle crisi, la tollerabilità del trattamento e le possibili interazioni farmacologiche. Perampanel (PER) è un nuovo farmaco antiepilettico, indicato come add-on per il trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione. Scopo dello studio è valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità del PER in add-on in pazienti con epilessia tumorale (ET).

Al basale e al follow-up finale (9.5 mesi) i pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico (KPS e BI), calcolo frequenza crisi e valutazione eventi avversi. La dose iniziale di PER è stata di 2 mg/die con un incremento settimanale di 2 mg/die.

Abbiamo reclutato 12 pazienti (10 maschi, età media 52.3 anni), seguiti presso due Istituti italiani (Roma e Udine). Istologia: sette gliomi di alto grado, quattro gliomi di basso grado e una metastasi cerebrale. Sei in chemioterapia e tre in radioterapia. Sei con crisi epilettiche parziali e sei con secondaria generalizzazione. Media crisi nel mese precedente l'introduzione del PER 12.9. Follow-up finale: 5 pazienti liberi da crisi, 4 riduzione  $\geq 50\%$ , 1 riduzione  $< 50\%$  e 2 stabili: responder rate 75.0%. Media crisi/mese 3.0). Tre pazienti hanno presentato effetti collaterali, in uno è stato necessario ridurre il dosaggio del PER.

Nei nostri pazienti con ET, il PER in add-on sembra avere una buona efficacia sul controllo delle crisi e una discreta tollerabilità.

### *Bibliografia*

1. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuroparmacol* 2012; 10(2):124-33

2. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl.9):97-104

3. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78:1408-15



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*NEUROCHIRURGIA,  
NEUROSTIMOLAZIONI,  
STIMOLAZIONE VAGALE*



### *Stimolazioni intracraniche nella SEEG: evoluzione di una tecnica*

*G. Carfi Pavia, L. de Palma, A. De Benedictis, N. Pietrafusa, M. Trivisano, C. E. Marras, F. Vigevano, N. Specchio*

*Unità di neurochirurgia dell'epilessia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Le stimolazioni corticali intracerebrali nel corso della SEEG (stereolettroencefalografia) vengono usate per meglio definire i rapporti tra la zona epilettogena e la corteccia normale circostante. Le stimolazioni sono eseguite sia a bassa (1 Hz, pulse 1 msec, durata 30 sec) che alta frequenza (50Hz, 1 msec, durata 5 sec).

Abbiamo rivisto i pazienti che hanno eseguito la SEEG dal 03/2011 al 03/2017, in particolare analizzando tutte le stimolazioni corticali eseguite. Dal 2014 abbiamo eseguito stimolazioni a 3, 6 Hz nelle regioni perimotorie e a 10 Hz nella corteccia pericalcarina. Abbiamo eseguito 35 SEEG, l'età media era 158 m (+/- 120, max 479 m, min 18 m), sono stati impiantati dai 7 ai 14 elettrodi per via stereotassica. Il lobo temporale è stato esplorato in 19/35 pazienti, da solo in 7, nei restanti in associazione prevalentemente al parietale ed occipitale (6/35).

In tutti i pazienti si sono ottenute risposte funzionali. Le crisi sono state indotte in 14 pazienti, in tutti con le stimolazioni ad alta frequenza ed in 4 a bassa. L'inserimento dei nuovi paradigmi di stimolazione in 4 pazienti ha permesso di incrementare il numero di risposte fisiologiche ed in un caso di elicitare le crisi. I dati sono stati analizzati per la connettività corticale.

Le stimolazioni corticali continuano ad essere un mezzo importante per determinare l'area epilettogena. L'introduzione di nuovi paradigmi di stimolazione e l'analisi della connettività cerebrale permettono di migliorare il riconoscimento sia delle aree funzionali che del network della zona epilettogena.



## *Lesioni temporo-mesiali con diffusione leptomeningeale e caratteristiche cliniche simili: descrizione di 5 casi*

*A. De Benedictis<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>2</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, D. Longo<sup>3</sup>, L. Figà Talamanca<sup>3</sup>, C. Rossi Espagnet<sup>3</sup>, A. Napolitano<sup>4</sup>, S. Cossu<sup>1</sup>, A. Trezza<sup>1</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>*

*1Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

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

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

*4Area di ricerca di innovazioni in tecnologia clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

L'epilessia temporo-mesiale è una delle indicazioni alla chirurgia meglio studiate. I tumori di basso grado sono tra le eziologie più frequenti; non è noto se i differenti sottotipi influenzino le manifestazioni cliniche e l'outcome.

Abbiamo rivisto la nostra casistica di 49 pazienti [età media di esordio: 6.8 anni (0-24); età media alla chirurgia: 11.4 anni (0.9-41.5)], sottoposti a resezione temporale presso il nostro Centro tra il 2011 e il 2017.

Abbiamo identificato 5 pazienti caratterizzati da precoce esordio delle crisi [età media d'esordio: 0.8 anni (0.5-1,2)], farmacoresistenza fin dall'inizio e presenza di una lesione temporo-mesiale con una presa di contrasto nella parte centrale associata ad un enhancement leptomeningeale periferico. In 3 casi si trattava di ganglioglioma, in 2 di displasia corticale focale IIIB. Ad un follow-up medio di 19.2 mesi (3-42), tutti i pazienti erano liberi da crisi. I rimanenti 19 casi tumorali [età media di esordio: 9.6 anni (0.6-24), età media alla chirurgia: 12.7 anni (0.9-41.5)] si caratterizzano per una eziologia più variabile [displasia IIIB 6/19, DNET 6/19, ganglioglioma 2/19, tumore glioneuronale di basso grado 4/19, xantoastrocitoma 1/19] ed in nessun caso si associano ad enhancement leptomeningeale. Ad un follow-up medio di 20.7 mesi (0-56), 18 pazienti sono liberi da crisi.

Il coinvolgimento leptomeningeale nei tumori di basso grado della regione temporo-mesiale è stato raramente riportato. Alla luce dei nostri dati sembra correlare con un sottotipo di pazienti caratterizzati da un esordio precoce dell'epilessia. La sua presenza non sembra influenzare l'outcome.



## ***Stimolazioni elettriche intracerebrali della porzione antero-mesiale del lobo temporale: uno studio stereoEEG***

*V. Mariani<sup>1</sup>, S. Balestrini<sup>2</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>1</sup>, R. Mai<sup>1</sup>, S. Francione<sup>1</sup>, I. Sartori<sup>1</sup>, L. Nobili<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

*<sup>2</sup>NIHR University College London Hospitals Biomedical Research Centre, Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London - UK*

La porzione antero-mesiale del lobo temporale è di particolare interesse nello studio dell'epilessia suscettibile di intervento chirurgico. Obiettivo del lavoro è lo studio delle funzioni fisiologiche e patologiche di questa zona anatomica tramite stereo-EEG.

È stata effettuata un'analisi retrospettiva di tutte le manifestazioni cliniche indotte da stimolazioni elettriche bipolari intracerebrali in 108 pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente (età media 27,5, 53 femmine e 55 maschi) con almeno un elettrodo nella porzione antero-mesiale del lobo temporale (ippocampo, paraippocampo, amigdala, polo temporale, uncus). Sono state incluse nell'analisi 1529 stimolazioni (1065 a bassa e 464 ad alta frequenza).

Le stimolazioni a bassa frequenza hanno determinato una manifestazione clinica in 94 casi su 609(15%) in emisfero non dominante e in 55 su 456(12%) in emisfero dominante. Le stimolazioni ad alta frequenza hanno determinato una manifestazione clinica in 132 casi su 289(46%) in emisfero non dominante e in 89 su 175(51%) in emisfero dominante. Tutte le stimolazioni elettriche che hanno evocato una manifestazione clinica non associata ad una scarica post-stimolazione hanno evocato esclusivamente sintomi soggettivi (visivi, viscerali, psichici, sensitivi e autonomici). La scarica post-stimolazione era invece associata alla comparsa di sintomi oggettivi (perdita del contatto, automatismi, sintomi motori). La scarica post-stimolazione, inoltre, si associava prevalentemente a manifestazioni cliniche multimodali e alla comparsa di sintomi critici abituali.

Questo lavoro ci ha permesso di trarre importanti conclusioni sulla metodologia delle stimolazioni elettriche intracerebrali, sulla fisiologia della porzione antero-mesiale del lobo temporale e sulle manifestazioni cliniche delle crisi del lobo temporale.

### *Bibliografia*

*1. Duvernoy HM. The Human Brain - Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy. SpringerWienNewYork Editors, 1999.*

*2. Cardinale F et al. Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. Neurosurgery 2013; 72: 353-66*



***Bambina di 5 anni con sindrome del QT lungo ed epilessia farmacoresistente trattata con Stimolatore del nervo vago, defibrillatore e pacemaker: quali rischi nel coimpianto di più device?***

*M. Perulli, V. De Clemente, I. Contaldo, G. Ferrantini, A. Cipriani, G. Tamburrini, G. Pelargonio, D. Battaglia*

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

La stimolazione del nervo vago (VNS) può essere efficace nelle epilessie farmacoresistenti in età pediatrica<sup>1</sup>, con benefici riportati non solo sulle crisi epilettiche ma anche su partecipazione, umore e qualità della vita<sup>2</sup>. Gli effetti collaterali più frequenti sono tosse e raucedine ma sono stati segnalati rari casi di bradicardia e blocco atrioventricolare<sup>3</sup>.

In letteratura vi sono poche esperienze, tutte in pazienti adulti, sul coimpianto di VNS e pacemaker (due pazienti)<sup>4,5</sup> e VNS e defibrillatore (ICD, un paziente)<sup>6</sup>.

**Follow-up di un caso clinico**

Presentiamo il caso di una bambina di 5anni con sindrome del QT lungo e cardiomiopatia ipertrofica diagnosticata a 10mesi. Dopo gravidanza e sviluppo regolare a 11mesi ha presentato arresto cardiaco, per cui sono stati impiantati ICD e pacemaker. Ne risultavano una doppia emiparesi dx>sx, sindrome di West e grave disabilità cognitiva. L'RM encefalo mostrava un danno diffuso sx>dx. L'epilessia si caratterizzava per crisi focali e tonico-cloniche generalizzate seguite da spasmi asimmetrici e crisi toniche con ipsaritmia. Dopo 8 trial farmacologici inefficaci è stata impiantata con VNS nel maggio2016 con aumento della dose fino a 1,75mA-3minOFF-30sON-30Hz. A ogni aumento i tracciati del pacemaker sono stati monitorizzati e non è stata registrata nessuna interferenza; l'ECG-Holter non ha mostrato significative modifiche del QTc. Nell'ultimo mese è stata libera da crisi mentre benefici costanti sono stati osservati sul comportamento e la partecipazione.

La nostra esperienza suggerisce che l'impianto di VNS è possibile in bambini con pacemaker e ICD ma è necessario raccogliere dati da coorti più ampie. E' importante monitorare i device nel corso della titolazione della VNS.

**Bibliografia**

1. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014;55(10). doi:10.1111/epi.12762.
2. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: The PuLsE (Open P rospective Randomized L ong-term E ffectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014;55(6):893-900. doi:10.1111/epi.12611.
3. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2009;50(4):928-932. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01918.x.
4. Cáceres R, Richter J, Säfström K, Landtblom AM. Application of a vagal nerve stimulator in an epilepsy patient with cardiac pacemaker after post-ictal cardiac arrest. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(2):139-142. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01123.x.
5. Yun L, Li J, Li H. Pacemaker implantation for treatment of symptomatic atrioventricular conduction block caused by a vagus nerve stimulator. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1651-4. doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.020.
6. Müller H, Demling JH, Schütz P, Weigel D, Kornhuber J, Sperling W. Safety of vagus nerve stimulation in a patient with bipolar disorder and an implanted cardioverter-defibrillator. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(4):285-286. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01328.x.





***La stimolazione transcranica mediante correnti dirette (tDCS) nell'epilessia farmacoresistente: risultati di uno studio preliminare su 10 pazienti***

*M.N. Savini<sup>1</sup>, V. Chiesa<sup>1</sup>, G. Oggioni<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>1</sup>, A. Priori<sup>2</sup>, M.P. Canevini<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Centro Epilessia - NPI, Milano

<sup>2</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Neurologia, Milano

La stimolazione transcranica mediante correnti dirette (tDCS) è una tecnica di stimolazione non invasiva la cui sicurezza ed efficacia sul controllo delle crisi epilettiche è stata recentemente evidenziata. La sede di stimolazione ed i parametri da utilizzare sono ad oggi in discussione e l'applicazione a livello cerebellare è stata proposta come target in pazienti con epilessia multifocale o generalizzata.

10 pazienti adulti affetti da epilessia farmacoresistente multifocale o generalizzata, sono stati sottoposti a tDCS per 5 giorni consecutivi, con correnti anodiche applicate in sede cerebellare bilaterale (2 mA, 20 min). 5 pazienti presentavano disabilità intellettiva. Sono stati confrontati i dati relativi alla frequenza critica al baseline e dopo 30 giorni e l'attività intercritica è stata analizzata e confrontata mediante analisi quantitativa degli EEG.

La stimolazione risulta ben tollerata, nessun paziente ha interrotto il trattamento precocemente. E' frequente una transitoria irritazione nella sede di applicazione della corrente. 4 pazienti hanno riferito un incremento della sonnolenza nei 5 giorni di trattamento. Non si sono evidenziate variazioni statisticamente significative nella frequenza critica e all'analisi dell'EEG intercritico. 5 pazienti su 10 hanno però riportato un beneficio soggettivo, in particolare per quanto riguarda l'intensità delle crisi.

La tDCS anodica cerebellare nei pazienti con epilessia farmacoresistente, anche in presenza di disabilità intellettiva, si dimostra sicura e ben tollerata. Non si evidenzia tuttavia un'efficacia in termini di variazioni della frequenza critica e all'analisi dell'attività EEG intercritica, sebbene il 50% dei pazienti riferisca beneficio soggettivo sugli eventi critici.



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*NEUROFISIOLOGIA,  
NEUROIMMAGINI*



## ***Blurring temporo-polare alla RMN 3T e chirurgia della sclerosi ippocampale in pazienti con epilessia del lobo temporale farmacoresistente: caratteristiche cliniche e outcome chirurgico***

A. D'Aniello<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1</sup>, A. Picardi<sup>2</sup>, M. De Risi<sup>1</sup>, P.P. Quarato<sup>1</sup>, A. Mascia<sup>1</sup>, L. Grammaldo<sup>1</sup>, G. Grillea<sup>3</sup>, R. Morace<sup>4</sup>, V. Esposito<sup>4</sup>, G. Di Gennaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Neuromed, Centro per la chirurgia dell'epilessia, Pozzilli

<sup>2</sup>Istituto Superiore di Sanità, Roma, Unità di salute mentale, centro di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Roma

<sup>3</sup>IRCCS Neuromed, Dipartimento di Neuroradiologia, Pozzilli

<sup>4</sup>IRCCS Neuromed, Dipartimento di Neurochirurgia, Pozzilli

Nell' epilessia del lobo temporale (TLE) associata a sclerosi temporo-mesiale vi è, talora, evidenza alla RMN di ulteriori anomalie strutturali quali atrofia del polo e/o perdita di definizione tra sostanza bianca/grigia (blurring) in sede temporo-polare. Abbiamo valutato eventuali differenze in termini demografici, clinici, EEGrafici e di outcome epilettologico dopo chirurgia dell'epilessia in un gruppo di pazienti con TLE sintomatica di sclerosi ippocampale (HS), con o senza evidenza di blurring/atrofia alla RM 3Tesla.

Sono stati arruolati soggetti consecutivi con TLE farmacoresistente sottoposti a lobectomia temporale anteriore (LTA), follow-up > 2 anni e diagnosi radiologica di sclerosi mesiale confermata all'esame istologico. La valutazione della RM prechirurgica è avvenuta in maniera indipendente ed in "cieco" rispetto all'outcome da parte di due specialisti. I soggetti sono stati divisi in diversi sottogruppi a secondo della presenza o meno di blurring e/o atrofia del polo.

Sono stati arruolati 78 soggetti (38M), età media alla chirurgia 39,1 anni, follow-up medio di 4,4 anni, LTA a destra in 36. Il blurring è stato riscontrato in 39 (50%) mentre atrofia in 32 (41%) sempre ipsilaterale alla HS, con alto grado di sovrapposizione tra atrofia e blurring (69%). Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra i pazienti con blurring e/o atrofia e le caratteristiche clinico demografiche, neuropsicologiche e di outcome epilettologico.

Nei soggetti con TLE-HS il riscontro di anomalie temporopolari mediante RM 3Tesla è frequente, può aiutare nel lateralizzare la zona epilettogena mentre non influenza l'outcome chirurgico.

### ***Bibliografia***

1. *Temporal pole abnormalities in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical significance and seizure outcome after surgery.*

Di Gennaro G et al, *Seizure*. 2015 Nov;32:84-91. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.016.

2. *Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study* Rita Garbelli, et al; *Brain* 2012,135;

3. *Temporopolar blurring in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and long-term prognosis after epilepsy surgery.* Naves PV et al. *Epilepsy Res*. 2015 May;112:76-83



## *Studio di connettività funzionale in pazienti con epilessia mioclonica giovanile*

*F.S. Giorgi<sup>1</sup>, I. Pesaresi<sup>2</sup>, S. Fabbri<sup>2</sup>, M. Guida<sup>1</sup>, L. Caciagli<sup>3</sup>, C. Pizzanelli<sup>1</sup>, P. Cecchi<sup>2</sup>, C. Pagni<sup>1</sup>, E. Bonanni<sup>1</sup>, M. Cosottini<sup>2</sup>, U. Bonuccelli<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>UO Neurologia-Neurofisiopatologia, DAI Specialità Mediche AOUP e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa*

*<sup>2</sup>U.O. Neuroradiologia, Dipartimento di Radiodiagnostica e Radiologia Vascolare ed Interventistica e Medicina Nucleare, AOUP e Università di Pisa, Pisa*

*<sup>3</sup>Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London - UK*

L'Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) è classificata tra le epilessie generalizzate genetiche (GGE), ma è associata a lievi alterazioni strutturali, e a caratteristiche EEG e cognitive specifiche. L'interpretazione di molti studi esistenti di connettività funzionale in condizioni resting state con RMN funzionale (fMRI) in JME è condizionata dall'inclusione nello stesso studio di pazienti affetti da forme diverse di GGE e dall'assenza di valutazioni cognitive. Scopo dello studio è confrontare la connettività funzionale di pazienti con JME rispetto a controlli sani.

18 pazienti affetti da JME privi di crisi e 18 soggetti sani di età, sesso e scolarità sovrapponibili, sono stati sottoposti allo stesso protocollo di fMRI in condizioni di riposo con scanner 3Tesla. I dati sono stati analizzati attraverso il software FSL, l'analisi delle componenti indipendenti all'interno dei gruppi è stata eseguita con il tool MELODIC e le differenze tra gruppi sono state analizzate con il tool Dual regression. Analisi ulteriori hanno tenuto conto dei dati clinici e cognitivi (valutati con test cognitivi specifici) dei pazienti come covariate.

Abbiamo identificato due networks che differiscono significativamente nei 2 gruppi. In particolare i pazienti con JME hanno mostrato un'aumentata connessione all'interno di un network occipito-parieto-frontale e una ridotta connessione in un network sensorimotorio.

L'alterata connettività osservata in pazienti con JME durante resting state conferma che tra le GGE tale sindrome ha caratteristiche fisiopatologiche peculiari, che coinvolgono in particolare le connessioni occipito-parieto-frontali. Le correlazioni tra specifiche reti e caratteristiche cliniche e cognitive sono di più complessa interpretazione fisiopatologica.



***Alterazioni RMN peri-critiche nello Stato Epilettico: definizione dei patterns neuroradiologici e correlazione elettro-clinica in una popolazione adulta***

*G. Giovannini<sup>1</sup>, G. Kuchukhidze<sup>2</sup>, M. McCoy<sup>3</sup>, S. Meletti<sup>1</sup>, E. Trinka<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Biomedical, Metabolic, and Neural Science, University of Modena and Reggio Emilia, Modena*

*<sup>2</sup>Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg – AT*

*<sup>3</sup>Division of Neuroradiology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg – AT*

L'attività critica sostenuta può causare alterazioni di segnale RMN estremamente eterogenee. L'obiettivo dello studio è di definire i pattern di alterazioni peri-critiche e fare una correlazione con le caratteristiche elettro-cliniche dello SE.

Studio monocentrico e retrospettivo, sulle alterazioni di segnale RMN osservate nelle fasi acute/subacute dello Stato Epilettico (SE) in una popolazione di pazienti adulti con diagnosi elettro-clinica di SE studiati con RMN entro 30 giorni dall'esordio dello SE.

Dei 277 pazienti inclusi, 32 (12%) presentavano alterazioni di segnale dovute allo SE. Il più importante fattore di rischio è la durata dello SE: durata media 6 giorni nei pazienti con alterazioni di segnale critiche/peri-critiche e 2 giorni nel gruppo di pazienti senza alterazioni ( $p = 0.011$ ). Inoltre, la presenza di attività epilettiche focali ( $p = 0.0003$ ) e la presenza di Lateralized Periodic Discharges (LPDs) ( $p < 0.0001$ ) sono fortemente associate alla loro comparsa. In 16 pazienti (50%) abbiamo osservato una pressoché perfetta corrispondenza spaziale tra le alterazioni di segnale e le anomalie epilettiche focali e in 12 pazienti (38%) si è osservata attività focale sull'EEG e alterazioni di segnale RMN sia localizzate nelle aree di massima attività epilettiforme sia coinvolgenti le strutture profonde. Le RMN encefalo di follow-up, hanno mostrato nel 71% dei pazienti la completa scomparsa delle alterazioni di segnale osservate in acuto.

La RMN effettuata nelle fasi acute/subacute dello SE aiuta a definire meglio le strutture cerebrali e i pattern di diffusione della scarica critica coinvolti durante le differenti fasi dello SE.



***Studio dell'attività elettrocorticale in pazienti con Eyelid myoclonia with absences***

*L. Giuliano, G. Mostile, D. Fatuzzo, G. Mainieri, V. Sofia*

*Dipartimento "G.F. Ingrassia", Università di Catania, Catania*

L'epilessia con mioclonie palpebrali e assenze (EMA) è un'epilessia riflessa caratterizzata da un'alterazione dei network corticali coinvolti nel sistema visivo. Obiettivo dello studio è analizzare, tramite metodica non lineare, l'attività elettrocorticale dei pazienti con EMA.

Sono stati analizzati gli EEG di pazienti con diagnosi di EMA e di un gruppo di controlli sani. Sono state analizzate epoche di segnali EEG registrati da coppie omologhe di elettrodi in ciascun emisfero (F3/4, F7/8, T3/4, P3/4, O1/2) durante veglia ad occhi chiusi e dopo la chiusura degli occhi. E' stato calcolato per ciascun elettrodo l'esponente  $\beta$  della legge di potenza dello spettro di frequenza. Un esponente  $\beta$  intorno a 1 indica "auto-similarità", proprietà tipica dei frattali; un esponente  $\beta$  intorno a 2 è indice di un processo più caotico.

Sono stati analizzati gli EEG di 10 pazienti con diagnosi di EMA e 10 controlli sani. E' stata riscontrata una differenza intergruppo, tra pazienti e controlli, con un esponente  $\beta$  durante veglia ad occhi chiusi maggiore nel gruppo dei pazienti, con valori intorno a 2, e significative differenze sulle regioni frontali di sinistra. Sono inoltre state riscontrate significative differenze intragruppo task-correlate, nel gruppo dei pazienti, con un esponente  $\beta$  maggiore dopo chiusura degli occhi sulle regioni parieto-occipitali.

I risultati dello studio evidenziano un comportamento tendente ad una minore "auto-similarità" nel gruppo dei pazienti, sulle regioni frontali durante attività di base. Un esponente  $\beta$  maggiore sulle regioni parieto-occipitali è stato inoltre riscontrato nei pazienti dopo chiusura degli occhi. Tali risultati confermano la presenza di un'alterazione del network corticale occipito-frontale nei pazienti con EMA.

***Bibliografia***

- 1. Stadnitski T. Measuring fractality. Front Physiol. 2012 May 7;3:127. doi:10.3389/fphys.2012.00127.*
- 2. Vaudano AE, Ruggieri A, Tondelli M, Avanzini P, Benuzzi F, Gessaroli G et al. The visual system in eyelid myoclonia with absences. Ann Neurol. 2014 Sep;76(3):412-27.*
- 3. Mostile G, Nicoletti A, Dibilio V, Luca A, Pappalardo I, Giuliano L et al. Electroencephalographic lateralization, clinical correlates and pharmacological response in untreated Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Aug;21(8):948-53.*



***Eyelid myoclonia with absences: analisi dei network mediante Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)***

*G. Mainieri, L. Giuliano, G. Mostile, D. Fatuzzo, V. Sofia*

*Dipartimento "G. F. Ingrassia", Università di Catania, Catania*

L'epilessia con mioclonie palpebrali e assenze (EMA) è un'epilessia generalizzata idiopatica caratterizzata da mioclonie palpebrali ed assenze, associate ad attività epilettiforme generalizzata EEG, provocate dalla chiusura degli occhi. Studi condotti anche su modelli sperimentali hanno mostrato che la corteccia delle regioni frontali ed occipitali sembra essere coinvolta nella genesi di questo tipo di crisi. La natura riflessa delle crisi nell'EMA è stata inoltre recentemente indagata tramite studi di EEG-fMRI che hanno evidenziato alterazioni a carico della corteccia visiva ed una deattivazione del default mode network (DMN).

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di EMA afferenti al nostro centro per i quali fosse disponibile almeno una registrazione EEG, ed un gruppo di controlli sani sottoposti ad EEG. L'attività EEG durante veglia rilassata è stata analizzata mediante LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) ed è stata effettuata un'analisi di network considerando le frequenze delta, theta, alfa, e beta.

Sono stati analizzati gli EEG di 10 pazienti con diagnosi di EMA e di 10 controlli sani. È stata riscontrata, nel gruppo dei pazienti, la presenza, durante veglia rilassata, di una significativa riduzione della fisiologica attività alfa sulle regioni occipitali e dell'attività beta sulle regioni frontali. E' stata inoltre individuato un significativo aumento dell'attività alfa nel precuneo.

I risultati del nostro studio confermano la presenza di alterazioni a carico del network occipito-frontale nei pazienti con EMA ed evidenziano un indice indiretto di deattivazione del DMN, dimostrata dalla presenza di attività alfa nel precuneo.

***Bibliografia***

- 1. Liu Y, Yang T, Liao W, Yang X, Liu I, Yan B, Chen H, Gong Q, Stefan H, Zhou D. EEG-fMRI study of the ictal and interictal epileptic activity in patients with eyelid myoclonia with absences. Epilepsia. 2008 Dec;49(12):2078-86.*
- 2. Vaudano AE, Ruggieri A, Tondelli M, Avanzini P, Benuzzi F, Gessaroli G, Cantalupo G, Mastrangelo M, Vignoli A, Bonaventura CD, Canevini MP, Bernardina BD, Nichelli PF, Meletti S. The visual system in eyelid myoclonia with absences. Ann Neurol. 2014 Sep;76(3):412-27.*



***Caratteristiche elettro-cliniche di un gruppo di pazienti adulti con epilessia correlata a polimicrogiria: follow-up a lungo termine***

*L. Mirandola, G. Nobile, G. Monti, G. Giovannini, S. Meletti*

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

Le malformazioni dello sviluppo corticale (MCD) sono frequentemente associate ad epilessia parziale ad esordio in età precoce. Le polimicrogirie sono MCD secondarie ad un'anomala organizzazione della corteccia cerebrale, rappresentata da un numero eccessivo di piccole circonvoluzioni suddivise da solchi superficiali ed allargati, con aspetto grumoso (Barkovich et al., 2006). L'estensione di tali malformazioni, così come il fenotipo clinico cui si associano, è estremamente variabile. L'evoluzione a lungo termine dell'epilessia di questi pazienti non è stata oggetto di molti studi. L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare le caratteristiche elettro-cliniche di una popolazione di pazienti adulti con epilessia correlata a polimicrogiria.

E' stato effettuato uno studio retrospettivo selezionando, tra i pazienti del Centro Epilessia di Modena, coloro che avevano una diagnosi di epilessia correlata a polimicrogiria. Sono stati revisionati i dati di RM encefalo valutando i seguenti elementi: a) polimicrogiria semplice o complessa (associata ad altre MCD); b) unilaterale o bilaterale c) sede d) focale, unilobare o multilobare. Infine, sono state analizzate le caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche.

Venticinque pazienti adulti con epilessia correlata a polimicrogiria sono stati inclusi nello studio. Le caratteristiche elettrocliniche con un follow up a lungo termine vengono presentate e discusse.

***Bibliografia***

*1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005;65:1873-1887.*





## ***Eterotopie nodulari periventricolari: studio multimodale mediante tecniche neurofisiologiche e di neuroimaging***

*I. Pappalardo<sup>1</sup>, F. Deleo<sup>1</sup>, E. Schiaffi<sup>2</sup>, E. Visani<sup>2</sup>, D. Rossi Sebastiano<sup>2</sup>, D. Duran<sup>2</sup>, F. Gozzo<sup>3</sup>, L. Tassi<sup>3</sup>, F. Panzica<sup>2</sup>, F. Villani<sup>1</sup>, M. de Curtis<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Unità di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

<sup>2</sup>*Unità di Neurofisiopatologia e Epilettologia diagnostica, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

<sup>3</sup>*Centro di Chirurgia dell'epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

Le eterotopie nodulari periventricolari (ENP) sono malformazioni dello sviluppo corticale frequentemente associate ad epilessia farmaco-resistente (EFR). E' stato ipotizzato che noduli e corteccia adiacente siano parte del network epilettogeno. Scopo del lavoro è di studiare un gruppo di ENP con EFR mediante integrazione di metodiche multimodali (EEG-fMRI, MEG, 18-FDG PET e VBM) in modo da identificare caratteristiche morfo-funzionali peculiari del network epilettogeno associato alle ENP.

13 pazienti con ENP, 11/13 con EFR; 7 F, età media 40 anni. Sei ENP bilaterali, 7 unilaterali. In 13/13 pazienti sono state eseguite: EEG-fMRI, MEG, VBM. In 7 è stata eseguita una PET. Quattro pazienti sono stati trattati con termocoagulazione a radiofrequenza (RF-THC) mediante guida stereo-EEG (SEEG).

EEG-fMRI: coinvolgimento sia dell'ENP che della corteccia adiacente nel 63% dei casi. MEG: coinvolgimento della sola corteccia sovrastante l'ENP nel 90%. VBM: individuazione dell'ENP nel 92% e di alterazione della corteccia adiacente nel 54%. PET: ipometabolismo dell'ENP nel 20%, della corteccia sovrastante nel 100%. SEEG e RF-THC: individuazione di un network epilettogeno complesso coinvolgente per la maggior parte sia l'ENP sia la corteccia adiacente, con un ottimo outcome chirurgico (Engel Ia e Ib).

I nostri dati confermano la presenza di una relazione complessa tra ENP e corteccia sovrastante e potrebbero spiegare il motivo per cui l'ablazione selettiva o la RF-THC dell'ENP possono essere insufficienti per raggiungere la libertà da crisi. L'integrazione di tecniche neurofisiologiche e di neuroimaging potrebbe migliorare la conoscenza del network epilettogeno e potrebbe essere d'aiuto nello studio pre-chirurgico delle ENP.

### ***Bibliografia***

- 1. Tassi L. et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. Brain 128, 321-337 (2005)*
- 2. Cossu M. et al. Stereo-EEG-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptogenic grey-matter nodular heterotopy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85, 611-617 (2014)*
- 3. Dubeau F. et al. Understanding the epileptogenicity of lesions: A correlation between intracranial EEG and EEG/fMRI. Epilepsia, 51 (Suppl.1) 54-58 (2010)*



## ***Mismatch negativity somatosensoriale in pazienti con Sindrome di Dravet***

*M. Quintiliani<sup>1</sup>, D.I. Battaglia<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, M.L. Gambardella<sup>1</sup>, E. Musto<sup>1</sup>, M. Perulli<sup>1</sup>, G. Palazzese<sup>1</sup>, A. Meloni<sup>1</sup>, E. Mercuri<sup>1</sup>, Ch. Dravet<sup>1</sup>, D. Restuccia<sup>2</sup>, F. Guzzetta<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Fondazione Policlinico A. Gemelli, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Neuropsichiatria Infantile, Roma

<sup>2</sup>Fondazione Policlinico A. Gemelli, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Neurologia, Roma

Nelle prime fasi dello sviluppo psicomotorio dei pazienti con Sindrome di Dravet (DS), si è evidenziato un difetto dell'integrazione sensorimotoria visiva e uditivo-verbale (Battaglia et al, 2016). Inoltre, sono presenti alterazioni della coordinazione motoria e della postura, evidenti soprattutto durante l'adolescenza e la vita adulta. Tali caratteristiche suggeriscono una possibile alterazione cerebellare sottostante alle problematiche neurologiche e neuropsicologiche dei pazienti con DS (Battaglia et al, 2013).

Il nostro studio ha lo scopo di valutare la rielaborazione dello stimolo somatosensoriale nei pazienti con DS attraverso la Mismatch Negativity somatosensoriale (sMMN).

Nello studio sono stati coinvolti 15 pazienti con sindrome di Dravet, di età compresa tra 8 e 29 anni (mediana: 16 anni). Undici di loro sono portatori di mutazione patogenetica in SCN1A. La sMMN è stata eseguita secondo la stimolazione "oddball" descritta nel protocollo proposto da Restuccia et al. (2007).

Nei pazienti con DS non è stato possibile evidenziare una risposta addizionale negativa parietale e frontale, dopo stimolazione "oddball".

L'alterazione della sMMN a seguito della stimolazione somatosensoriale potrebbe suggerire un disturbo dei meccanismi coinvolti nella rilevazione delle modifiche in una sequenza di stimolazione, considerati di origine cerebellare (Molinari et al, 2008). Ciò sarebbe coerente con altri dati sperimentali (Kalume et al, 2007) e clinici (Battaglia et al, 2013) che sottolineano la presenza di alterazioni cerebellari nella DS. Inoltre, i risultati dello studio potrebbero contribuire a chiarire alcune caratteristiche neurologiche e neurofisiologiche dei pazienti con DS.

### *Bibliografia*

- 1. Battaglia D, Chieffo D, Siracusano R, Waure Cd, Brogna C, Ranalli D, Contaldo I, Tortorella G, Dravet C, Mercuri E, Guzzetta F. Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role? Epilepsy Res. 2013 Sep;106(1-2):211-21*
- 2. Battaglia D, Ricci D, Chieffo D, Guzzetta F. Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2016 Feb;120:91-7.*
- 3. Kalume F, Yu F.H., Westenbroek R.E., Scheuer T., Catterall WA., 2007. Reduced sodium current in Purkinje in neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy infancy. J. Neurosci. 27, 11065-11074.*
- 4. Molinari M, Chiricozzi FR, Clausi S, Tedesco AM, De Lisa M, and Leggio MG. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. Cerebellum, 7: 611-615, 2008.*
- 5. Restuccia D, Della Marca G, Valeriani M, Leggio, and Molinari M. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study. Brain (2007), 130, 276-287*



## *L'analisi non lineare dell' EEG intercritico differenzia i pazienti con crisi psicogene non epilettiche dai volontari sani. Risultati preliminari*

C. Sueri<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, F.C. Morabito<sup>2</sup>, M. Campolo<sup>2</sup>, N. Mammone<sup>3</sup>, M. Ascoli<sup>4</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, G. G. Tripodi<sup>1</sup>, U. Aguglia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera Bianchi Melario Morelli, Reggio Calabria

<sup>2</sup>DICEAM, Università Mediterranea, Reggio Calabria

<sup>3</sup>IRCCS Neurolesi, Messina

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

La diagnosi “documentata”<sup>1</sup> delle crisi psicogene non epilettiche (psychogenic non epileptic seizures, PNES) richiede la registrazione video-EEG delle crisi (spontanee o indotte). Differenti analisi complesse in EEG intercritici ad alta densità hanno dimostrato anomalie della connettività fra diverse aree cerebrali in pazienti con PNES 2,3. In questo studio, abbiamo confrontato analisi non lineari degli EEG standard in pazienti con PNES ed in volontari sani (VS).

EEG intercritici in veglia in 10 pazienti con PNES sono stati confrontati con EEG di veglia in 10 VS appaiati per età e sesso. Nessun soggetto assumeva farmaci attivi sul sistema nervoso centrale. Per ciascun canale, sono state analizzate 120 epoche di registrazione prive di artefatti, ciascuna della durata di 2 secondi (frequenza di campionamento 250 Hz, matrice: 500x500). Ciascuna epoca è stata sottoposta ad analisi quantitativa di ricorrenza, basata sulla costruzione di “rappresentazioni bidimensionali della ricorrenza” nel tempo (“plot di ricorrenza”, PR), di differenti stati (0-1). Ciascun PR è stato analizzato secondo parametri quantitativi: “tasso di ricorrenza” (REC), “percentuale di determinazione” (DET), “lunghezza media della diagonale” (ADL) ed “entropia della diagonale” (ENT).

I valori medi dei parametri ottenuti dagli elettrodi frontali risultavano significativamente inferiori ( $p < 0.001$ ) nei pazienti con PNES rispetto ai VS (REC: 13.000 vs 40.000; DET: 0.1 vs 0.3; ADL: 2.0 vs 2.3; ENT: 0.2 vs 0.7).

I pazienti con PNES mostrano anomalie frontali svelate dall' analisi non lineare dell' EEG standard intercritico. Tali risultati, preliminari, incoraggiano alla prosecuzione dello studio con l'inclusione di pazienti con epilessia.

### *Bibliografia*

1. LaFrance WC Jr, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013 Nov;54:2005-18.
2. Barzegaran E, et al. Properties of functional brain networks correlate with frequency of psychogenic non-epileptic seizures. *Front Hum Neurosci*. 2012 Dec 20;6:335.
3. Knyazeva MG, et al. Psychogenic seizures and frontal disconnection: EEG synchronisation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82:505-11.



## ***Indice annualizzato di atrofia del corpo calloso: un possibile biomarker precoce di prognosi nella chirurgia dell'epilessia in pazienti con sclerosi dell'ippocampo***

*R. Uribe-San Martín<sup>1</sup>, E. Ciampi<sup>1</sup>, R. Di Giacomo<sup>2</sup>, G. Lo Russo<sup>3</sup>, L. Tassi<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Neurology department, Pontificia Universidad Católica. Hospital Sotero del Río, Santiago - CL*

*<sup>2</sup>Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, University "G. D'Annunzio", Neurological Clinic "SS. Annunziata", Chieti*

*<sup>3</sup>"Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, Niguarda Hospital, Milano*

L'Indice del Corpo Calloso (CCI) è una metodologia di quantificazione semplice e facile da realizzare, per quantificare l'atrofia del Corpo Calloso. Tale misura viene estensivamente utilizzata nei pazienti con Sclerosi Multipla ed ha una correlazione dimostrata con il decadimento cognitivo e la disabilità. Non vi sono studi simili nel campo dell'epilettologia(1).

Lo scopo è correlare CCI e la quota di atrofia annuale con l'outcome chirurgico (scala di Engel) in pazienti con Sclerosi dell'Ippocampo (HS) isolata o associata a displasia (FCD IIIa).

La misurazione avviene sulla meglio posizionata immagine sagittale sulla linea mediana, in T2/FLAIR o T1 prima dell'intervento e dopo l'intervento, ad almeno un anno di distanza. Abbiamo calcolato l'atrofia ((primo CCI-secondo CCI/primo CCI)\*100) e correlato il risultato con l'outcome chirurgico, considerando buon outcome solo la Classe Ia e le restanti classi come pessimo outcome.

74 pazienti sono stati analizzati con follow up medio di 5,7 anni. Tempo medio della MR prima della chirurgia 1 anno e sei mesi dopo l'intervento la seconda. L'atrofia annualizzata del CCI mostra una stretta correlazione con i diversi outcome (Rho: 0.31, p: 0.007). Entrambi i gruppi (HS o FCD IIIa) mostrano atrofia più importante nei pazienti con outcome peggiore rispetto a quelli con buon successo (p: 0.03 e 0.04 rispettivamente).

CCI sembra essere un probabile e tempestivo biomarker per l'outcome chirurgico nelle HS e nelle FCD IIIa che potrebbe essere utilizzato in ricerca clinica e trials clinici. Ulteriori investigazioni sono necessarie per validare tale metodologia.

### *Bibliografia*

*1. Blackmon K, Pardoe HR, Barr WB, Ardekani BA, Doyle WK, Devinsky O, Kuzniecky R, Thesen T. The corpus callosum and recovery of working memory after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):527-34.*



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ ADULTA ED ANZIANA*



## ***Cadute improvvise con traumi e infortuni: quando la crisi psicogena è di difficile diagnosi***

*G. Borzì<sup>1</sup>, A. Bruni<sup>1,2</sup>, I. Martino<sup>1</sup>, P. De Fazio<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>*

*1U.O. di Neurologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro*

*2U.O. di Psichiatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro*

Nonostante le cadute improvvise con perdita di coscienza siano considerate generalmente spie di una malattia organica di facile diagnosi, può accadere che la loro causa rimanga di difficile individuazione.

Una donna di 45 anni arrivava alla nostra osservazione con una storia di epilessia farmaco-resistente con cadute che le avevano causato infortuni anche gravi. Prima dell'ipotesi epilessia, il sospetto diagnostico era ricaduto su una patologia cardiovascolare, tuttavia un esteso screening cardiologico aveva, di fatto, escluso questa possibilità. Arrivata presso la nostra U.O., la paziente veniva sottoposta ad un'estesa batteria di indagini elettrocliniche e neuroradiologiche e ad un'attenta valutazione neuropsicologica.

L'esame obiettivo, gli esami del sangue e del liquor, nonché diverse registrazioni EEG standard e la RM dell'encefalo erano risultati normali. Durante una registrazione video-EEG, venivano catturati 3 episodi simili a quelli raccontati dalla paziente che, tuttavia, erano privi di correlati EEG grafici. Prendeva così piede l'ipotesi di crisi psicogeniche non epilettiche, ipotesi avvalorata dall'assessment neuropsicologico della paziente. Una successiva video-EEG con test di induzione permetteva di confermare la diagnosi. L'introduzione di una terapia medica con lamotrigina, perfenazina e venlafaxina, associata alla psicoterapia cognitivo-comportamentale, portava, dopo circa 3 mesi di trattamento, alla quasi scomparsa degli episodi. Un approccio multidisciplinare (neurologico, neuropsicologico, psichiatrico) risulta utile nei casi di possibile epilessia pseudorefrattaria con cadute al fine di evitare ritardi diagnostici ed esami invasivi non necessari.

### *Bibliografia*

*1. Thijs RD, Bloem BR, van Dijk JG. Falls, faints, fits and funny turns. J Neurol 2009; 256:155-167.*

*2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5), 5th edn. American Psychiatric Press, Washington (DC). 2013.*

*3. Diprose W, Sundram F, Menkes DB. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. Epilepsy Behav 2016; 56:123-130.*



## ***Encefalite LGI1 e immunoterapia: descrizione di tre casi con differente decorso clinico***

*E. Cesnik<sup>1</sup>, E. Fallica<sup>1</sup>, S. Mazzoli<sup>2</sup>, C. Monetti<sup>1</sup>, V. Rispoli<sup>2</sup>, C. Calanca<sup>1</sup>, V. Govoni<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>AOU Sant'Anna di Ferrara, UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Ferrara

<sup>2</sup>AOU Sant'Anna di Ferrara, UO di Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Ferrara

La forma di encefalite limbica da anticorpi contro la proteina “leucine-rich-glioma-inactivated-1” (LGI1-LE) è clinicamente caratterizzata da crisi e deterioramento cognitivo. Riportiamo tre casi LGI1-LE osservati nella nostra Neurologia con differente risposta all'immunoterapia.

Si tratta di tre pazienti (2M di 68 e 47aa e 1 F di 65aa) ricoverati per crisi epilettiche focali (discognitive e vegetative) ed episodi distonici faciobrachiali pluriquotidiani, documentati da registrazioni Video-EEG. I due pz più anziani manifestano un deterioramento cognitivo subacuto, il più giovane presenta apatia e disturbi del sonno. Tutti i soggetti effettuano: RM cerebrale, PET total body, ricerca anticorpi anti VGKC su siero e liquor. Il follow-up è di 60 mesi per M68 e di 12 mesi per gli altri due.

Tutti presentavano positività per LGI1-Ab su siero e liquor con titolazioni di VGKC-complex-Ab sierico < 400pmol/l; negativa la ricerca di patologie tumorali. L'immunoterapia è iniziata con differenti latenze dall'esordio clinico: 12mesi(M68), 7mesi(M47), 3mesi(F65aa). Comune è stata l'inefficacia degli AEDs, l'immunoterapia ha portato a controllo delle crisi in 2/3pz, con minimo residuo deficit cognitivo in un caso (M68). La pz F65 si è dimostrata refrattaria ai trattamenti di prima linea (Metilprednisolone, PEX e IgGev).

La letteratura riporta, nelle LGI1-LE, un outcome favorevole associato a una precoce immunoterapia. Nei nostri pazienti, a fronte di un pattern clinico e anticorpale apparentemente omogeneo, l'efficacia della terapia non sembra correlarsi alla precocità del trattamento. Crediamo che siano da riconsiderate la storia naturale delle LGI1-LE, i diversi fenotipi e, nei non responder, le rare forme paraneoplastiche.

### ***Bibliografia***

- 1. Bastiaansen AE.M., van Sonderen A., Ttulaer M.J. Autoimmune encephalitis with anti-leucine-rich-glioma-inactivated 1 or anti-contactin-associated protein-like 2 antibodies (formerly called voltage-gated potassium channel-complex antibodies). Curr Opin Neurol. 2017 Feb 28; (Vol 30).*
- 2. Irani SR., Michell AW., Lang B., Pettingill P., Waters P., Johnson R., et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. Ann Neurol. 2011 May;69(5):892-900.*
- 3. Malter MP., Frisch C., Schoene-Bake JC, Helmstaedter C., Wandinger KP, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. J Neurol. 2014 Sep;261(9):1695-705.*



## *Epilessia farmacoresistente e lacosamide, un caso clinico singolare*

*G. Conti, S. Reggiani, P. Canovaro, L. Bressan*

*UOS Neurofisiologia Clinica, UO Neurologia, ASST-NordMilano, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo*

Descrizione della presentazione clinica e dei processi diagnostici che ci hanno fatto riconoscere un'epilessia focale che causa afasia in un paziente anziano e dei successivi tentativi terapeutici

Un uomo di 72 anni destrimane si presentò al pronto soccorso per la comparsa di un disturbo del linguaggio caratterizzato da parafasie fonemiche e verbali e difficoltà di comprensione. L'esame neurologico evidenziò afasia globale senza altri sintomi o segni di deficit neurologico. Venne sottoposto ad un esame TC dell'encefalo che non dimostrò alcuna significativa alterazione. Dopo un'ora circa il disturbo del linguaggio si risolse spontaneamente e senza eseguire alcun esame EEG il paziente venne trattenuto in osservazione mediante ricovero in neurologia. Durante la settimana di ricovero si ripeterono tre episodi di simile natura, con successiva completa regressione della sintomatologia. Il paziente venne sottoposto ad indagini di imaging cerebrale (TC e RM encefalo, che evidenziavano un modesto quadro di atrofia su base vascolare). Venne sottoposto a indagine EEG mentre non era manifesta alcuna sintomatologia, che evidenziò attività lenta/parossistica emisferica sinistra continua.

Durante l'esecuzione dell'EEG, la somministrazione di Diazepam 10 mg. ha normalizzato il tracciato, pertanto il paziente è stato trattato con Fenintoina 100 mg per 3/die e Valproato 500 mg x 2/die con raggiungimento dei livelli ottimali plasmatici e dimesso dal ricovero ospedaliero. Gli episodi di disturbo del linguaggio si presentavano comunque con cadenza settimanale e pertanto si è sostituito la Fenintoina con Levetiracetam 1 gm x 2/die, senza particolari benefici. Si è poi deciso di introdurre in terapia Lacosamide 200 mg x 2/die, con l'ottenimento dell'assenza di crisi mantenuta con la successiva sospensione di Valproato.

La somministrazione come add-on a Levetiracetam di Lacosamide in questo paziente affetto da epilessia focale ha permesso di controllare definitivamente le crisi. Resta la possibilità di valutare l'efficacia di Lacosamide in monoterapia.





## ***Alterazioni del sistema del complemento e modificazioni dell'EEG quantitativo nella Malattia di Alzheimer***

*A. D'Elia, A. Pisani, F. Placidi, F. Izzi, G. Sancesario, N. Manfredi, L. Mari, N. B. Mercuri, C. Liguori*

*Centro per le Epilessie, Unità di Neurologia/Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Universitario di Roma "Tor Vergata", Roma*

E' stato dimostrato come l'alterazione del sistema del complemento sia correlata alla malattia di Alzheimer<sup>1</sup> e all'epilettogenesi<sup>2</sup>. In modelli animali è stato evidenziato il coinvolgimento di tale sistema nella genesi delle crisi oltre che nei processi di neurodegenerazione<sup>3</sup>. Scopo del presente studio è dosare i fattori del complemento nei pazienti AD e correlarne i livelli con EEG quantitativo (qEEG).

I pazienti AD sono stati confrontati con i pazienti affetti da altri disturbi neurologici (OND). Tra questi ultimi sono stati esclusi soggetti affetti da epilessia. Sia AD e OND che sono stati sottoposti a una batteria di test tra cui analisi dei biomarcatori liquorali, EEG, quantificazione dei fattori di complemento sierici (C3, C4, C1q, CH50, C1INH). In particolare, abbiamo correlato dati liquorali, sierici e clinici con analisi quantitativa dell'EEG selezionando le regioni del lobo temporale (F7, T3, T5, F8, T4, T6). Il parametro di riferimento considerato è stato il potere relativo delle bande EEG (delta, theta, alfa e beta).

Abbiamo documentato una significativa riduzione dei livelli sierici di C3 nei pazienti AD rispetto agli OND ( $p < 0.05$ ). Inoltre, abbiamo documentato correlazioni significative tra bassi livelli di C1q e rallentamento del EEG. Al contrario, la riduzione delle concentrazioni sieriche C3 è relazionata alla riduzione dei ritmi EEG rapidi.

Questo studio pilota dimostra che l'alterazione del sistema complementare può essere presente nell'AD e potrebbe essere collegata con un patologico rallentamento dell'EEG quantitativo. Tale aspetto metterebbe in relazione i processi infiammatori che sembrano essere alla base della neurodegenerazione con le modificazioni dell'attività bioelettrica cerebrale.

### ***Bibliografia***

- 1. The role of glial cells and the complement system in retinal diseases and Alzheimer's disease: common neural degeneration mechanisms. Harvey H, Durant S. Exp Brain Res. 2014 Nov;232(11):3363-77.*
- 2. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. Gorter JA et al., Neurobiol Dis. 2007 Jun;26(3):497-511. Epub 2007 Feb 20.*
- 3. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration Xiong ZQ, Qian W, Suzuki K, McNamara JO. J Neurosci. 2003 Feb 1;23(3):955-60*



## *Epilessia musicogena sottoposta a Stereo-EEG*

*V. Pelliccia<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, F. Villani<sup>2</sup>, V. Gnatkovsky<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

*<sup>2</sup>U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano*

Riportiamo il caso di una paziente con epilessia musicogena farmaco-resistente. La paziente, con RM negativa, è stata sottoposta a Stereo-EEG in regione fronto-temporo-parietale destra, per stabilire la zona di insorgenza delle crisi e studiare l'influenza di differenti tipi di musica sul circuito epilettogeno.

Durante Stereo-EEG abbiamo somministrato vari tipi di musica e differenti e specifiche stimolazioni elettriche intracerebrali con o senza musica.

Sono state provocate crisi abituali facendo ascoltare e "cantare mentalmente" la canzone trigger e stimolando specifiche aree corticali. Tutte le crisi hanno avuto un'origine ed uno svolgimento esclusivamente temporale mesiale destro (ippocampo e amigdala), senza alcun coinvolgimento delle strutture neocorticali. La paziente è stata quindi sottoposta ad intervento di lobectomia temporale antero-mesiale destra ed è libera da crisi. L'esame istologico è negativo.

L'analisi del tracciato ha evidenziato come la canzone trigger sia in grado di modificare il tracciato, mostrando inoltre che alcuni tipi di musica più di altri incrementano le anomalie intercritiche, senza tuttavia provocare la crisi.

Nel caso descritto l'epilessia musicogena origina dalle regioni temporali mesiali destre, facendo supporre un coinvolgimento emotivo nella genesi delle crisi. Nessuna struttura al di fuori di queste sembra partecipare all'organizzazione delle scariche critiche, compresa la regione uditiva primaria.

Le uniche stimolazioni in grado di evocare crisi sovrapponibili alle spontanee sono quelle eseguite nell'ippocampo anteriore.



## ***Il rafforzamento della percezione tattile paura-specifica è alterato da lesioni dell'amigdala in soggetti operati per epilessia del lobo temporale***

*F. Santoro<sup>1</sup>, C. Bertini<sup>2</sup>, S. Mazzone<sup>1</sup>, R. Michelucci<sup>1</sup>, L. Volpi<sup>1</sup>, P. Riguzzi<sup>1</sup>, C. Scarpazza<sup>2</sup>, C. Passamonti<sup>2</sup>, N. Zamponi<sup>3</sup>, E. Làdavas<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna*

*<sup>2</sup>Centro Studi e Ricerche in Neuroscienze Cognitive/ Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna, Bologna*

*<sup>3</sup>Centro Regionale per l'Epilessia Infantile, Dipartimento di Neuropsichiatria, Ospedali Riuniti, Ancona*

La percezione tattile sulla propria faccia è rafforzata durante la visualizzazione del tocco su una faccia che esprime paura, rispetto alla visione del tocco su volti neutri o che esprimono altre emozioni, un fenomeno noto come modulazione emotiva del Visual Remapping of Touch (eVRT; Cardini et al., 2012). Questo effetto sembra essere dovuto ad un'attivazione preliminare del sistema somatosensoriale in risposta alla paura. Il presente studio ha l'obiettivo di chiarire il ruolo dell'amigdala nell'attivazione preferenziale della corteccia somatosensoriale in risposta alla paura.

A tale scopo, sono stati testati con un paradigma eVRT, un gruppo di pazienti con lesione unilaterale dell'amigdala in seguito a lobectomia temporale per la chirurgia dell'epilessia, un gruppo di controllo di pazienti con lesione di regioni extratemporali per la chirurgia dell'epilessia, e un gruppo di soggetti sani. In questo paradigma, i partecipanti dovevano eseguire un compito di discriminazione di stimoli tattili, unilaterali o bilaterali, percepiti sulle proprie guance, durante la concomitante visione di un video, in cui volti esprimenti paura, felicità o neutri, potevano essere toccati o solo avvicinati da due dita.

Mentre, il gruppo di controllo e i soggetti sani hanno mostrato un tipico aumento del VRT per volti di paura, rispetto ad altri volti, nei pazienti con lesioni dell'amigdala il VRT per volti di paura è eliminato.

Questi risultati suggeriscono l'esistenza di un meccanismo di cooperazione tra amigdala e corteccia somatosensoriale, in cui l'amigdala può segnalare una potenziale minaccia alla corteccia somatosensoriale, conseguente ad una prioritaria analisi tattile.

### *Bibliografia*

*1. Cardini F, Bertini C, Serino A and Làdavas E. Emotional Modulation of Visual Remapping of Touch. *Emotion*. 2012;*

*2. Serino A, Pizzoferrato F and Ladavas E. Viewing a face (especially one's own face) being touched enhances tactile perception of the face. *Psychological Science*. 2008; 19(5):434-8.*



## *Epilessia del lobo temporale e funzioni visuospatiali*

*G. Tallarita, A. Parente, F. Villani, M. Casazza, A.R. Giovagnoli*

*Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia Applicata, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

L'epilessia del lobo temporale (ELT) rappresenta il 30%-35% delle epilessie ed è associata ad un'alta incidenza di disturbi cognitivi. Molti studi descrivono deficit a carico della memoria, del linguaggio e delle funzioni esecutive[1]. Viceversa, i dati sulle funzioni visuospatiali sono pochi e contrastanti [2]. Scopo del lavoro è ampliare la conoscenza del profilo cognitivo dei pazienti con ELT verificando il grado e la tipologia della compromissione delle funzioni visuospatiali.

Sono stati valutati 295 pazienti con ELT destra (140) o sinistra (157) e 41 soggetti sani, attraverso una serie di test neuropsicologici per l'analisi del ragionamento astratto visuospatial, esplorazione spaziale, riconoscimento di figure degradate, memoria e apprendimento di stimoli visuospatiali [Matrici Colorate Progressive di Raven, Matrici Attentive, Street Completion Test, rievocazione Figura Complessa di Rey-Osterreith (ROCF), Corsi Blocks (CB) Span e Supraspan].

I pazienti con ELT destra o sinistra hanno mostrato prestazioni deficitarie ai test CB Span e Supraspan ed al test di rievocazione differita della ROCF, ottenendo invece punteggi normali negli altri test.

I pazienti con ELT hanno significativi deficit di memoria e apprendimento visuospatial e risultano adeguati in tutte le funzioni visuospatial non legate ai processi di registrazione e recupero delle tracce mnesiche. Questo pattern disomogeneo può rappresentare un aspetto specifico della ELT indipendente dal lato della zona epilettogena, correlabile al danno delle strutture mesiali e laterali del lobo temporale ed al risparmio funzionale delle aree frontali e parieto-occipitali. Conoscere l'andamento di queste funzioni può evidenziare le risorse cognitive utili per un percorso riabilitativo.

### *Bibliografia*

- 1. Giovagnoli, A. R., et al. "The course of language functions after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study." *European Journal of Neurology* 23.12 (2016): 1713-1721.*
- 2. Santangelo, Gabriella, et al. "Cognitive dysfunctions in occipital lobe epilepsy compared to temporal lobe epilepsy." *Journal of neuropsychology* (2015).*



## ***Un caso di sospetta encefalite di Rasmussen ad esordio in età adulta***

*G. Tumminelli, D. Marino, B. Pucci, S. Bocci, A. Cerase, R. Rocchi, G. Vatti*

*Università di Siena, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena*

Descriviamo il caso di una paziente affetta da sospetta Encefalite di Rasmussen (RE) dell'adulto allo scopo di riportare gli elementi clinico-strumentali che ci hanno condotto a tale diagnosi e gli approcci terapeutici utilizzati, e di discutere le possibili diagnosi alternative.

### **Case report**

Paziente di 65 anni. In anamnesi celiachia, osteoporosi, condrosarcoma ala iliaca operato. Dai 16 anni episodi di perdita di contatto preceduti da sensazione di paura. Dai 53 anni crisi con aura epigastrica ascendente, deviazione oculocefalica destra, trisma, salivazione, irrigidimento in flessione degli arti e clonie con sn>dx, trattati efficacemente con carbamazepina. Dai 63 anni progressivo ipertono spastico in flessione all'arto superiore (AS) sinistro, prevalentemente distale, associato a crisi con clonie all'AS e talora all'emivolto sinistro con andamento ingravescente. L'esame neurologico mostrava frequenti clonie accentuate dal movimento volontario, ipostenia ed ipotrofia dell'AS sinistro, grave paresi spastica distale e anchilosi delle articolazioni metacarpofalangee (mano ad artiglio). La video-EEG mostrava sia crisi focali di breve durata, sia attività clonica subcontinua all'AS sinistro ed in minor misura al controlaterale. Lo screening autoanticorpale risultava negativo su siero e liquor. La RM evidenziava iperintensità corticale prerolandica destra, inizialmente interpretata come displasia corticale focale, senza evidenza di evoluzione atrofica ai successivi controlli. Nonostante la politerapia antiepilettica, il miglioramento clinico significativo è stato ottenuto solo dopo trattamento con IVIg.

La RE è una rara patologia infiammatoria ad esordio tipicamente infantile<sup>1</sup>. Abbiamo riportato un caso di sospetta RE dell'adulto avente, come riportato in letteratura, delle caratteristiche atipiche rispetto alla forma dell'infanzia.

### **Bibliografia**

1. Varadkar S. et al. Rasmussen'sencephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment avances. *Lancet Neurol* 2014 Feb;13(2):195-205.



## **Profilo neuropsicologico in pazienti con epilessia focale temporo-mesiale farmacosenibile**

M.G. Vaccaro<sup>1</sup>, C. Scarpazza<sup>2</sup>, M. Trimboli<sup>1</sup>, A. Bruni<sup>1</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U. O. di Neurologia. Università Magna Graecia di Catanzaro

<sup>2</sup>Department of Psychosis Studies. Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London - UK

L'epilessia focale del lobo temporale mesiale (MELT) farmacosenibile (bMELT) è una forma comune di epilessia con esordio in età adulta e ottimo controllo delle crisi da almeno 24 mesi, con o senza terapia antiepilettica [1,2]. Il profilo neurocognitivo dei pazienti bMELT non è stato, ancora, descritto accuratamente. Scopo dello studio è stato di analizzare il profilo neuropsicologico, correlandolo a variabili di esordio e decorso della malattia.

Sono stati valutati, consecutivamente, 39 pazienti bMELT (26M) e 24 soggetti sani (7M) con batteria neuropsicologica standardizzata: Mini Mental State Examination (MMSE), Rey-Osterrieth Figura Complessa (ROCF), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Controlled Oral Carta Word Association Test (COWAT), Modified Card Sorting Test (MCST), Span di memoria (DIGIT SPAN), memoria procedurale (PMRQ); Beck Depression Inventory (BDI-II), State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1 e 2).

I pazienti bMELT presentano punteggi maggiori di BDI (15,97±13,98 vs 7,87±6,94; p=,004) e STAI Y1 (41,40±13,81 vs 34,33±9,69 ; p=,022) e deficit delle funzioni cognitive, specificatamente della memoria verbale e procedurale. I punteggi BDI e STAY correlano con l'esito di tutti i test, tranne: MMSE (27,07±1,49±vs 28,45±1,53; p=,001), RAVLT Immediately (41,39±9,54 vs 49,83±13,46 ; p=,011) e Delay (8,39±3,82 vs 11,25±3,89; PMRQ Retrospective (22,65±5,92 vs 17,70±5,52 ; p=,004) and Prospective (22,61±5,98 vs 17±4,44 ; p=,000).

I risultati del nostro studio danno evidenza di un deficit della memoria verbale e procedurale nella bMELT, similmente a quanto riscontrato nelle forme severe di MELT. Questi disturbi sono indipendenti dallo stato affettivo che viceversa influenza altre funzioni cognitive.

### *Bibliografia*

1. Labate A., Gambardella A., Andermann E., Aguglia U. Candes F., Berkovic S. F. , Andermann F. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011 Apr;7(4):237-40.
2. Gambardella A., Labate A., Giallonardo A., Aguglia U. Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia.* 2009 May;50 Suppl 5:55-7



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ PEDIATRICA*



## ***Acetazolamide nel trattamento dello spettro BCECTS: presentazione di una casistica***

*A. Boni<sup>1</sup>, L. Giamboni<sup>2</sup>, M. Filippini<sup>1</sup>, T. Messana<sup>1</sup>, A. Russo<sup>1</sup>, M. Santucci<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS ISNB Ospedale Bellaria Bologna*

*<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università di Modena e Reggio Emilia*

Scopo dello studio è di valutare efficacia e tollerabilità di acetazolamide nel trattamento dell'epilessia parziale rolandica a punte centrotorali ad evoluzione atipica.

Sono stati inclusi 32 bambini con diagnosi di epilessia dello spettro BCECTS, trattati con acetazolamide. Per ciascuno di essi è stata valutata la risposta elettroclinica attraverso diario delle crisi, calcolo dello SWI (spike wave index) in EEG in veglia e sonno, profilo neuropsicologico e comportamentale con test standardizzati sia in condizioni basali che dopo 3, 12, 24 e 36 mesi dall'inserimento di acetazolamide.

Sono stati analizzati 13 pazienti con diagnosi di "BCECTS plus" e 19 pazienti con diagnosi di BCECTS atipica con POCS. Dei 13 pazienti con BCECTS plus 10 sono risultati responders, con positiva risposta elettroclinica in 6 a partire dai 3 mesi, in 2 dai 12 mesi e in 1 dai 24 mesi dall'inserimento del farmaco. Dei 19 pazienti con BCECTS atipica, 9 sono risultati responders, di cui 2 guariti e 7 attualmente in terapia. Non vi sono stati problemi di tollerabilità.

Acetazolamide può essere considerato un'alternativa terapeutica nel trattamento di condizioni appartenenti allo spettro BCECTS spesso disabilitanti dal punto di vista clinico e neuropsicologico.





***Outcome nelle Epilessie Generalizzate Idiopatiche dell'Adolescenza (IGE) dopo interruzione della terapia: identificazione di fattori prognostici con EEG dinamico prolungato***

*M. Cataldi<sup>1</sup>, T. Giacomini<sup>1</sup>, S. Janis<sup>1</sup>, L. Pisciotta<sup>1</sup>, S. Uccella<sup>1</sup>, E. Sbragia<sup>2</sup>, M. Scarpaleggia<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O. Neuropsichiatria Infantile, I.G. Gaslini - Università di Genova, Genova*

<sup>2</sup>*U.O. Neurologia, IRCCS AOU San Martino-IST - Università di Genova, Genova*

Descriviamo caratteristiche elettrocliniche e definizione sindromica, patterns EEG rilevati con EEG dinamici ripetuti ed outcome dopo interruzione di terapia di 24 pazienti con Epilessia Generalizzata Idiopatica dell'Adolescenza arruolati presso il nostro Istituto dal 2010 al 2015.

Per tutti i pazienti sono state organizzate visite longitudinali di follow-up e quattro EEG dinamici di 24 ore, come segue: T<sub>0</sub> – prima dell'interruzione della terapia farmacologica, T<sub>1</sub> – a metà dosaggio rispetto alla terapia iniziale, T<sub>2</sub> – un mese dopo l'interruzione, T<sub>3</sub> – un anno dopo.

Abbiamo arruolato 24 pazienti con diagnosi di IGE fra cui Epilessia Assenze Giovanile (JAE), Epilessia Mioclonica Giovanile (JME), Epilessia Generalizzata con crisi Tónico Cloniche (GTCE); esordio dell'epilessia fra i 10 e 15 anni; esame neurologico e RM nella norma; farmacosenibilità. Per ogni fase (T<sub>0</sub> – T<sub>3</sub>) abbiamo analizzato dati clinici e tipo e ricorrenza delle anomalie EEG durante la veglia e il sonno notturno alla ricerca di fattori prognostici correlati all'outcome.

La presenza o la comparsa di anomalie generalizzate durante la riduzione della terapia è risultato essere un fattore predittivo positivo per la ricomparsa di crisi, al contrario anomalie focali non sono state associate alla ricomparsa degli episodi critici. I nostri risultati supportano l'uso dell'EEG dinamico come utile strumento diagnostico in grado di predire la ricomparsa di crisi epilettiche durante la sospensione del trattamento farmacologico in pazienti con Epilessia Generalizzata Idiopatica dell'Adolescenza.



## ***Epilessia focale farmacoresistente con mutazione de novo CACNA1H: caratteristiche ed evoluzione clinica in due pazienti trattate con Perampanel***

*F. Cucinotta, A. Scuderi, M.C. Costanzo, E. Pironti, E. Lo re, N. Calabrò, M. Spanò, A. Gagliano*

*Università di Messina, Policlinico G.Martino, Dipartimento di patologia umana dell'età adulta ed evolutiva "Gaetano Barresi", Messina*

Mutazioni nel gene CACNA1H, codificante i canali Tipo T-Cav3.2 del calcio, sono state riscontrate in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica[1]. Tali condizioni potrebbero essere modulate da AED capaci di regolare l'ingresso di ioni calcio a livello della membrana post-sinaptica. Il perampanel, antagonista non competitivo del recettore del glutammato AMPA, in vitro inibisce l'aumento intracellulare di ioni a carica positiva, riducendo la depolarizzazione della membrana post-sinaptica[2].

Riportiamo il caso di due pazienti, affette da epilessia focale farmacoresistente con variante c.1546C>T in eterozigosi del gene CACNA1H, trattate con perampanel in add-on.

Metodi: Abbiamo valutato l'efficacia del trattamento con perampanel, in add-on a Carbamazepina, in due sorelle germane, di 9 e 15 anni, avviato nella primogenita da 2 aa (8mg/die), e nella secondogenita (in off-label) da 7 mesi (8 mg/die).

Nel corso del follow-up sono stati effettuati esami ematochimici, ECG, EEG e valutazioni neuropsicologiche.

Risultati: La frequenza delle crisi si è significativamente ridotta in entrambe, con completa risoluzione della sintomatologia nella primogenita. In entrambe le sorelle si sono manifestati alcuni effetti collaterali, dose-dipendenti. Gli esami ematochimici e strumentali non hanno riportato alterazioni.

Conclusioni: Dall'analisi dei casi clinici, si può ipotizzare l'efficacia del Perampanel in add-on nel trattamento di epilessia focale farmacoresistente con mutazione del gene CACNA1H.

La mutazione riscontrata nelle nostre pazienti potrebbe essere associata a diverso fenotipo clinico, pertanto la correlazione genotipo-fenotipo potrebbe essere più ampia di quanto sinora rilevato in letteratura[3].

La ricerca e la descrizione di tali casi potrebbe essere utile per definire nuove entità sindromiche, nuove opzioni diagnostico-terapeutiche.

### ***Bibliografia***

- 1. Eckle, Shcheglovitov, Vitko, Dey, Yap, Winckler, Perez-Reyes Mechanisms by which a CACNA1H mutation in epilepsy patients increases seizure susceptibility; J Physiol 592.4 (2014) pp 795–809*
- 2. T. Hanada, Y. Hashizume, N. Tokuhara, O. Takenaka, N. Kohmura, A. Ogasawara, S. Hatakeyama, M. Ohgoh, M.Ueno, Y. Nishizawa Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy*
- 3. Helbig, Abou Tayoun. Understanding Genotypes and Phenotypes in Epileptic Encephalopathies; Mol Syndromol 2016*



## *Encefalite anti-NMDAR, 2 casi a confronto*

*S. Dell'Avvento, G. Tola, D.M. Simula, V. Dessì, R.S. Petretto, G. M. Luzzu, M. Fadda, G. Pruneddu, S. Mattozzi, G. Magli, S. Sotgiu, S. Casellato*

*UOC di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari, Sassari*

L'Encefalite anti-NMDAR è un disordine autoimmune, caratterizzato da un esordio acuto con sintomi psichiatrici, disturbi del movimento, crisi epilettiche, disregolazione autonoma, alterazione della coscienza. L'eziologia pare correlata alla presenza nel liquor di autoanticorpi IgG, diretti contro la subunità GluN1 del recettore NMDA(1). Sono descritti pattern EEG peculiari (2). Nostro obiettivo è descrivere le caratteristiche cliniche, EEG, outcome di due pazienti con diagnosi di encefalite anti-NMDAR.

Descriviamo le caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche e l'outcome di 2 casi giunti per l'insorgenza acuta di crisi epilettiche, disturbi del movimento, disturbi del comportamento.

Il primo paziente ha esordito con irritabilità, disturbi del movimento e crisi epilettiche. L'EEG all'esordio mostrava la presenza di "extreme delta brush" e, in sonno NREM, abbondante attività rapida "spindle/like". Il secondo paziente esordiva con sintomatologia psichiatrica e dubbi disturbi del movimento, l'EEG all'esordio evidenziava la presenza di attività delta sulla regione fronto-centrale di un emisfero. Entrambi presentavano positività nel liquor per anticorpi anti-NMDAR. Veniva impostata terapia immunosoppressiva con miglioramento della sintomatologia. La valutazione comportamentale e neuropsicologica a distanza, rispettivamente, ad un anno e mezzo e a 6 mesi dall'esordio, rivela la presenza, nel primo paziente, di tratti dello spettro autistico, deficit nella velocità di elaborazione, iperattività; nel secondo paziente, deficit nelle aree del linguaggio e comunicazione.

Nei nostri due casi di encefalite da NMDAR si individuano differenze che riguardano in particolare l'esordio clinico e l'aspetto elettroencefalografico. E' importante Valutare il profilo comportamentale e neuropsicologico per mirare gli interventi riabilitativi e migliorare la qualità di vita.

### *Bibliografia*

- 1. Autoimmune encephalopathies. F. Leypoldt, T. Armanque, and J. Dalmau; Ann NY Acad Sci. 2015 March; 1338(1): 94-114.*
- 2. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis. D. Di Capua et altri. Epileptic Disord 2013; 15 (4): 461-4.*



## *Un caso pediatrico di carenza di biotinidasi ed epilessia*

F. Marchese<sup>1</sup>, D. Trapolino<sup>1</sup>, E. Correnti<sup>1</sup>, C. Loiacono<sup>1</sup>, D. Buffa<sup>2</sup>, G. La Franca<sup>2</sup>, D. Puma<sup>2</sup>, F. Vanadia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi di Palermo, Palermo

<sup>2</sup>U.O. di Neuropsichiatria Infantile, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo

L'enzima biotinidasi trasforma la biocitina in biotina, cofattore enzimatico delle carbossilasi. La riduzione di attività di tali enzimi è responsabile di ritardo dello sviluppo, convulsioni, difficoltà alimentari ecc. Presentiamo il caso di una bambina di 2 anni e 4 mesi affetta da deficit di biotinidasi con sintomatologia acuta caratterizzata da tremore a riposo, posturale e d'azione, "head nodding", atassia, gergofasia, prolungati episodi di mioclonie palpebrali, brusche mioclonie assiali e fluttuante livello di vigilanza.

Sono state effettuate indagini di laboratorio su siero e liquor, neurofisiologiche e neuroradiologiche, consulenze multidisciplinari rivolte ad escludere un'encefalite, una sindrome paraneoplastica o una malattia metabolica.

Lo studio EEGrafico ha evidenziato la presenza di mioclonie parcellari e massive. La RMN encefalo ha mostrato un lieve ampliamento degli spazi liquorali periencefalici bilateralmente. FO nella norma, lieve alterazione dei PEV. Lo spot per acilcarnitine è risultato positivo per incremento dei valori di C5OH. Le indagini infettivologiche hanno dato esito negativo su sangue e liquor. Tc Torace/Addome e dosaggio di acido omovanillico e vanilmandelico sono risultati nella norma. L'utilizzo di Levetiracetam ed Etosuccimide per os, Piracetam ev e la supplementazione della biotina ha permesso il raggiungimento di un buon controllo delle crisi con un miglioramento sia del quadro motorio con riduzione del tremore e dell'atassia sia della qualità della relazione e della capacità di esplorazione ambientale.

Dato che la carenza di biotinidasi si associa generalmente a crisi tonico-clonico generalizzate, focali ed assenze, proponiamo il caso per la particolare semeiologia delle crisi, prevalentemente mio cloniche.

### *Bibliografia*

1. "Biotinidase deficiency in childhood" Venkataraman V et al.; *Neurol India*. 2013 Jul-Aug;61(4):411-3
2. "Epilepsy in biotinidase deficiency after biotin treatment" Micó SI et al.; *JIMD Rep*. 2012;4:75-8
3. "A longitudinal study on nodding syndrome—a new African epilepsy disorder" Andrea S. Winkler et al; *Epilepsia*, 55(1):86–93, 2014
4. "Neurophysiology of myoclonus and progressive myoclonus epilepsies" G. Avanzini et al; *Epileptic Disorder* 2016;18(2):11-27



## **Caratterizzazione del fenotipo elettro-clinico dei pazienti con Sindrome di Aicardi-Goutières**

S. Masnada<sup>1</sup>, V. De Giorgis<sup>1</sup>, M. De Simone<sup>2</sup>, J. Galli<sup>3</sup>, E. Fazzi<sup>3</sup>, L. Giordano<sup>2</sup>, G. Papalia<sup>4</sup>, M. Viri<sup>5</sup>, P. Veggiotti<sup>1</sup>, S. Orcesi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso, Università degli Studi di Pavia, Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

<sup>2</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, ASST, Spedali Civili di Brescia, Brescia

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Unità di Neuropsichiatria Infantile, ASST, Spedali Civili di Brescia, Brescia

<sup>4</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

<sup>5</sup>A. O. Ospedale Maggiore della Carità, Novara

La Sindrome di Aicardi-Goutières (AGS) è un'interferonopatia geneticamente determinata con un ampio spettro di sintomi sia neurologici (disabilità intellettiva, segni piramidali ed extrapiramidali) sia extraneurologici e caratterizzata dalla presenza di calcificazioni cerebrali, leucoencefalopatia ed atrofia cerebrale. L'epilessia è riportata con frequenza variabile dal 30% al 53-75%. In letteratura un unico lavoro ha approfondito tale aspetto senza definire precisamente il pattern elettro-clinico (Ramantani et al. 2014). Obiettivo del nostro studio è descrivere esordio, semeiologia e trattamento delle crisi epilettiche, tipizzare e localizzare le anomalie epilettiformi al fine di individuare una possibile correlazione fra fenotipo clinico-epilettologico e neuroradiologico.

Analisi retrospettiva dei dati di 21 pazienti con AGS con attenzione al quadro clinico, neuroradiologico, epilettologico e terapeutico. Rivalutazione in doppio cieco di 49 video-EEG in sonno.

Si illustreranno i risultati dell'attuale studio retrospettivo confrontandolo con i dati di letteratura. Le crisi sono risultate presenti nel 38% dei pazienti (8/21), età media d'esordio di 46 mesi (range 2 mesi-11 anni), a semeiologia mioclonica (3/21), clonica (2/21), tonica (2/21) e spasmi (2/21). Le anomalie epilettiformi e la povera organizzazione sono un frequente riscontro anche in assenza di crisi segnalate. La risposta alla terapia farmacologica risulta variabile e sembra correlare con la severità del quadro clinico. Abbiamo confermato l'importanza di un corretto inquadramento clinico ed elettrofisiologico delle startle reactions tipiche della sindrome, per permettere un'adeguata diagnosi ed evitare interventi farmacologici inappropriati.

L'epilessia è una manifestazione che condiziona l'outcome clinico dei pazienti con AGS, un corretta definizione del quadro elettro-clinico ha un importante valore diagnostico, terapeutico e prognostico.

### *Bibliografia*

1. Crow YJ et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR*, and *IFIH1*. *Am J Med Genet A*. 2015 Feb;167A(2):296-312.
2. La Piana R et al. Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi-Goutières syndrome. *Neurology*. 2016 Jan 5;86(1):28-35.
3. Ramantani G et al. Epilepsy in Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Jan;18(1):30-7.



***Microdelezione di 1,3 Mb in 13q34 e mutazione del gene MEFV (esone2), in una famiglia con epilessia, ritardo psico-motorio, bassa statura, alterazioni genitourinarie e PFAPA***

A. Orsini<sup>1</sup>, A. Valetto<sup>2</sup>, V. Bertini<sup>2</sup>, S. Rossi<sup>2</sup>, S. Dimarco<sup>1</sup>, D. Peroni<sup>1</sup>, R. Consolini<sup>1</sup>, A. Bonuccelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

<sup>2</sup>SOD Citogenetica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Delezioni parziali braccio lungo cromosoma 13, rilevate citogeneticamente, sono rare e caratterizzate da: ritardo di crescita e mentale, microcefalia, dimorfismi faciali, anomalie SNC, difetti estremità, genitourinari e gastrointestinali.

Probando (II-1) maschio, 7 aa: nato a termine, gravidanza normodecorsa. Diagnosi di PFAPA (variante R20Q2 in omozigosi, esone 2 gene MEFV). A3 anni e 3,5 anni il bambino presenta due episodi di convulsione generalizzata in corso di febbre.

A 4 anni presenta a distanza di un mese due episodi critici generalizzati in apiressia, durati circa 1 minuto, risoltisi spontaneamente; riferite inoltre mioclonie agli arti superiori. All'EEG anomalie elettriche tipo punta/onda in regioni frontocentrotemporali. RM encefalo normale. Posta diagnosi di epilessia mioclonica dell'infanzia, inizia terapia con acido valproico.

Il bambino presenta inoltre ritardo del linguaggio e di sviluppo psicomotorio con deficit di attenzione, bassa statura e note dismorfiche; riferite difficoltà dell'alvo.

Fratello (II-2) maschio, 18m: ipospadia evidenziata alla nascita. Dal primo anno lieve ritardo nelle acquisizioni psicomotorie. A 12 mesi di vita episodio critico generalizzato risoltosi spontaneamente. All'EEG anomalie elettriche tipo punta/onda in regioni frontocentrotemporali. Scarso accrescimento staturo-ponderale.

Madre (I-1): presenta bassa statura, Q.I. borderline. Non riferita epilessia.

L'array CGH ha mostrato una microdelezione di 1.3 Mb in 13q34, successivamente riscontrata nel fratello (II-2) e nella madre (I-1).

La nostra famiglia, presenta una piccola delezione di 1,2 Mb nella regione 13q34 ed è interessante per la presenza di epilessia in entrambi i fratelli. La regione contiene i geni ANKRD10, ARHGEF7, SOX1 e LIN00346 e LINC010.



## ***Afasia e alterazioni elettroencefalografiche in bambina di 4 anni: sindrome di Landau-Kleffner?***

*E. Pede, E. Barabesi, M.C. Giraud, M. Vacchetti, F. Gaiotti, S. Rampone, G. Rosso, M. Valerio, A. Anchini, R. Vittorini, F. Torta, A. Tocchet, B. Vitiello, G. Capizzi*

*AOU Città della Salute e della scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Pediatria e Specialità Pediatriche, Torino*

Si propone il caso di una paziente di anni 4, con anamnesi patologica remota silente, sviluppo neuropsicomotorio in epoca e buona fluency verbale, deambulante, giunta presso il nostro centro per comparsa di afasia, agnosia uditiva e alterazioni del comportamento nell'estate 2016. Mai crisi convulsive.

Si effettuavano alla diagnosi visita neurologica e RM encefalo, di norma. Seguivano visita ORL, esami ematologici, urinari e metabolici e ricerca X-fragile, tutti di norma. Analisi genetica CGH-array in corso. Alla valutazione neuropsicomotoria emergevano difficoltà comunicative e prassiche e l'EEG riscontrava anomalie parossistiche fronto-temporali bilaterali nettamente attivate dal sonno. Per tale motivo veniva inserito VPA in terapia, con minimo beneficio sulla produzione linguistica in termini di ripresa della produzione di fonemi e bisillabi, non sempre comprensibili. Si indicava riabilitazione logopedica e si effettuavano VEEG-LTM, della durata di 48 ore, dalla quale emergevano abbondanti anomalie parossistiche a maggiore espressione temporale sinistra attivate dal sonno, e PET encefalo, che evidenziava ridotto metabolismo a livello temporale destro. Si introduceva Prednisone alla posologia iniziale di 1.5 mg/kg/die. Contestualmente veniva avviata ricerca genetica mutazione GRIN2A.

Già dopo una settimana dall'introduzione di Prednisone si è verificato un significativo e progressivo miglioramento del linguaggio verbale, sia recettivo che espressivo, insieme ad un netto incremento del tono dell'umore. Ad un mese dall'introduzione del cortisone il dato EEG si è pressoché normalizzato.

Il dato clinico ed elettroencefalografico depongono in prima istanza per Sindrome di Landau-Kleffner, da confermarsi nel tempo anche mediante le analisi in corso.

### ***Bibliografia:***

- 1. Frank R. Kleffner et al., The Landau-Kleffner syndrome, Epilepsia, 50(Suppl. 7):3, 2009 - Judith Conroy et al., Towards the identification of a genetic basis for Landau-Kleffner syndrome, Epilepsia, 55(6):858-865, 2014*
- 2. Gaetan Lesca et al., Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism, Epilepsia, 53(9):1526-1538, 2012*



## *Efficacia del perampanel in un caso di “Assenze Atipiche” in età evolutiva*

*G. Pustorino, A. Adamo, S. Circo, A. Dell'Era, A.N. Polito, L. Zizzo*

*S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Donna-Bambino- Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Foggia*

Il perampanel ha attualmente indicazioni nel trattamento aggiuntivo delle crisi parziali anche secondariamente generalizzate e delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti con età superiore ai 12 anni. Non esistono dati di letteratura sull'efficacia del perampanel nel trattamento delle crisi generalizzate a tipo 'assenza'.(1,2)

Gli Autori descrivono il caso clinico di una paziente di 15 anni, con ritardo mentale grave, epilessia ed emiparesi dx nell'ambito di un quadro neuroradiologico di esiti di sofferenza perinatale secondaria ad encefalite da Citomegalovirus. All'età di 13 anni, raggiunto tramite rufinamide e clobazam un adeguato controllo delle crisi miocloniche e tonico-cloniche generalizzate che presentava dall'età di un anno, inizia a manifestare episodi pluriquotidiani di assenze atipiche (perdita di contatto associata ad automatismi motori complessi, con correlato elettroencefalografico di bouffées di P-O a 2-2,5 Hz, generalizzate). Si intraprende terapia con VPA, con efficacia sul quadro elettroclinico ma con comparsa di effetti collaterali che ne rendono necessaria la sospensione. Il VPA viene quindi sostituito con perampanel, raggiungendo la posologia di mantenimento di 4 mg/die.

Dopo un follow-up di circa due anni, si rileva la persistenza della normalizzazione del quadro elettro-clinico, in corso di trattamento con perampanel (alla posologia di 4 mg/die) in add-on con rufinamide e clobazam. Non sono stati segnalati effetti avversi da perampanel.

Il perampanel è risultato efficace nel trattamento delle assenze atipiche in un'adolescente con esiti di encefalite connatale da Citomegalovirus. Sono necessari e auspicabili trials randomizzati controllati su casistiche ampie per confermare tale risultato.

### *Bibliografia*

- 1. P. Vrieijnyck, Current and emerging treatment for absence seizure in young patients, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2013;9, 963-75*
- 2. F.M.C. Besag, P.N. Patsalos, Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2016;12, 1215-20*





***Studio longitudinale prospettico in una popolazione di pazienti pediatriche con epilessia di nuova insorgenza: valutazione del rischio psicopatologico e del rapporto tra epilessia e psicopatologia***

A. Raffagnato<sup>1</sup>, A. Lovato<sup>1</sup>, A. Spoto<sup>2</sup>, M. Vecchi<sup>1</sup>, C. Boniver<sup>1</sup>, M. Gatta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azienda Ospedaliera di Padova, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

<sup>2</sup>Dipartimento di Psicologia Generale, Università degli Studi di Padova, Padova

L'obiettivo della ricerca è di indagare la prevalenza della psicopatologia in un campione di bambini con epilessia all'esordio, studiarne l'andamento nel tempo e l'associazione con l'eziologia e il tipo di epilessia.

Studio longitudinale prospettico (24 mesi): valutazioni psichiatriche e psicologiche semestrali.

Campione: 49 soggetti (età 4-18 anni) con recente esordio di epilessia, IQ>70, con i rispettivi genitori.

Analisi di:

risultati a T0-T12-T24 del questionario CBCL (genitori) e dell'intervista semi-strutturata K-SADS-PL (genitori e pazienti);

associazione tra l'andamento delle medie dei punteggi del CBCL rispetto ai problemi internalizzanti, esternalizzanti e totali, l'eziologia e il tipo di epilessia.

A T0: confermata la presenza di psicopatologia nei pazienti pediatriche con epilessia all'esordio, con prevalenza di ADHD, disturbi d'Ansia e dell'Umore.

A T24: si osserva un deciso miglioramento del quadro epilettologico del campione; i problemi internalizzanti diminuiscono significativamente, non quelli esternalizzanti; l'eziologia dell'epilessia è risultato fattore predittivo di psicopatologia, non prognostico; nè l'eziologia nè il tipo di epilessia sono fattori prognostici.

I risultati suggeriscono che i problemi internalizzanti siano influenzati da variabili legate all'epilessia, come la frequenza e la durata delle crisi, confermando l'ipotesi di una componente reattiva nello sviluppo e/o evoluzione nel loro sviluppo. I problemi esternalizzanti sembrano più strutturati e meno influenzati dall'andamento clinico dell'epilessia. L'epilessia probabilmente sintomatica è sì associata ad una maggior prevalenza di psicopatologia rispetto all'idiopatica, ma l'eziologia non correla con la prognosi dei disturbi psichiatrici.

Si rafforza quindi l'ipotesi bidirezionale e si raccomanda una presa in carico globale del paziente epilettico fin dall'esordio.

**Bibliografia**

1: Plioplys, Dunn, Caplan "10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy" *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007;46(11):1389-1402

2: Gatta M, Balottin L, Salmaso A, et al. "Psychopathology, quality of life and risk factors in Italian children and adolescents with recent-onset epilepsy." *Minerva Pediatr* 2017 Feb;69(1):1- 14.

3: Otero "Psychopathology and psychological adjustment in children and adolescents with epilepsy" *World J Pediatr* 2009;5:12-17



## *Descrizione di un caso pediatrico di crisi motorie notturne a trasmissione autosomica dominante associate a displasia temporale e sclerosi ippocampo-amigdaloidea*

G. Terrone<sup>1</sup>, A. D'Amico<sup>2</sup>, S. Pappatà<sup>3</sup>, P. Stellato<sup>1</sup>, F. Imperati<sup>1</sup>, G. Vitiello<sup>1</sup>, F. Bisulli<sup>4</sup>, G. Gobbi<sup>5</sup>, E. Del Giudice<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federico II University, Department of Translational Medical Sciences (Section of Pediatrics), Napoli

<sup>2</sup>Federico II University, Department of Diagnostic Imaging, Neuroradiology Unit, Napoli

<sup>3</sup>IBB-CNR, Department of Advanced Biomedical Science, Napoli

<sup>4</sup>IRCCS - Institute of Neurological Sciences of Bologna, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, Bologna

<sup>5</sup>IRCCS - Institute of Neurological Sciences of Bologna, Child Neurology Unit, Bologna

La SHE (Sleep-Related Hypermotor Epilepsy) raramente può associarsi a malformazioni corticali.<sup>1</sup>

Descriviamo il caso di un ragazzo di 12 anni con crisi motorie notturne a trasmissione autosomica dominante e crisi focali diurne associate a displasia del lobo temporale con FCD (Focal Cortical Dysplasia) e sclerosi ippocampo-amigdaloidea dell'emisfero sinistro.

All'anamnesi familiare nonno paterno e padre con storia di episodi accessuali morfeici caratterizzati da automatismi bimanuali e bipedali con sonniloquio e, talora, sonnambulismo.

All'anamnesi personale comparsa di episodi morfeici, insorti intorno ai 4 anni, caratterizzati da modifiche posturali ed emissione di brevi frasi, non coerenti (~2-3 episodi/mese). A 12 anni comparsa di crisi diurne di breve durata (30 - 90 secondi) caratterizzate da alterazione del contatto, paralalie, grimacing e automatismi ipercinetici, talora seguiti da confusione e in qualche caso da sonno post-critici con amnesia dell'evento.

All'EEG: anomalie epilettiformi presenti sia in veglia sulle regioni frontali dell'emisfero sinistro che in sonno sulle regioni posteriori bilateralmente.

Alla RMN encefalo: diffusa displasia del polo temporale SN con sclerosi ippocampo/amigdaloidea associate a FCD tra il giro temporale inferiore e medio. Alla PET cerebrale: ipometabolismo della corteccia temporale SN, più marcato a livello del giro temporale inferiore. Alla valutazione psicodiagnostica: funzionamento intellettuale (WISC-IV; QI=105) e adattivo (Vineland=120) normativi. Attualmente il paziente è libero da crisi dopo introduzione di carbamazepina.

Nel nostro caso la FCD si associa non solo a sclerosi dell'ippocampo ma anche dell'amigdala.<sup>2</sup> Considerate l'anamnesi e la storia clinica, è in corso lo screening per i geni noti della SHE.

### *Bibliografia*

1. Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure* 2017.

2. Bartolini L et al. Temporal lobe epilepsy and focal cortical dysplasia in children: A tip to find the abnormality. *Epilepsia* 2017.



## ***Sviluppo psicomotorio in pazienti con Encefalopatia Epilettica da mutazione del gene KCNQ2***

*I. Tondo, S. Cappelletti, M. Trivisano, L. De Palma, N. Pietrafusa, S. Gentile, F. Vigevano, N. Specchio*

*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma*

Le encefalopatie epilettiche ad esordio precoce (EOEEs) sono un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che si manifestano nel primo anno di vita e sono caratterizzate da crisi frequenti, importanti anomalie epilettiformi intercritiche e globale compromissione dello sviluppo psicomotorio. La mutazione de novo del gene KCNQ2 è una delle cause più frequenti di EOEEs, soprattutto ad esordio neonatale. Questo lavoro si propone di delineare lo sviluppo psicomotorio di pazienti che presentano EOEEs da mutazione del gene KCNQ2.

È stato condotto uno studio longitudinale. Abbiamo studiato retrospettivamente 5 bambini (2 femmine, 3 maschi) di età compresa tra 6 mesi e 9 anni, seguiti regolarmente presso l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù". Tutti i bambini presentavano EOEE associata a mutazione de novo del gene KCNQ2 e sono stati valutati con le scale di sviluppo psicomotorio Griffiths a 6, 12 e 24 mesi.

È stato osservato un profilo di sviluppo psicomotorio disomogeneo. In tutti i bambini è stato osservato un deterioramento o una stagnazione dello sviluppo motorio e del linguaggio. In particolare, sembra che nel primo anno di vita la compromissione più severa sia quella motoria rispetto a quella delle abilità relazionali. Due pazienti presentavano una disabilità cognitiva di grado lieve, due una disabilità cognitiva di grado severo associata a tratti autistici.

I nostri pazienti hanno mostrato principalmente una compromissione motoria nel primo anno di vita. Dopo 24 mesi il deterioramento cognitivo è apparso più evidente.

### *Bibliografia*

- 1. Milh et al.: Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:80.*
- 2. Millichap et al: KCNQ2 encephalopathy Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. Neurol Genet. 2016 Oct; 2(5): e96.*
- 3. Weckhuysen et al: KCNQ2 Encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. Ann Neurol 2012, 71:15–25.*



***Stato di male super-refrattario- malformazione cerebrale complessa associata a varianti genetiche SZT2 e CNTNAP2***

*M. Vacchetti, F. Gaiotti, E. Barabesi, G. Rosso, M.C. Giraud, S. Rampone, M. Valerio, E. Pede, F. Ricci, F. Torta, A. Tocchet, R. Vittorini, B. Vitiello, G. Capizzi*

*SCDU di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Torino*

Valutazione dell'aspetto genetico nell'insorgenza di uno stato epilettico super-refrattario ad insorgenza precoce. La bambina, secondogenita, nasce pretermine con taglio cesareo dopo riscontro di oligoidramnios e IUGR. Familiarità negativa per patologie NPI. Alla nascita microcefalia e dalla quarta settimana ipotono e scarso accrescimento somatico. Eseguiti accertamenti EEGrafici (anomalie epilettiche emisferiche destre), neuroradiologici (ipoplasia cerebellare, assottigliamento corticale in particolare parietale destro, dimorfismo del corpo calloso), metabolici e genetici. A 3 mesi prima crisi epilettica con oculovertice e clonie agli arti superiori. Ad 11 mesi comparsa di crisi subentranti e ricovero della paziente per stato epilettico.

Per il trattamento dello stato epilettico si utilizzano antiepilettici di prima (midazolam) e seconda linea (levetiracetam e fenitoina). Dopo 10 giorni per persistenza di stato epilettico si induce coma barbiturico; alla sospensione del coma recrudescenza di crisi con inserimento prima di lidocaina e poi di ketamina con miglioramento esclusivamente clinico. Per la persistenza di grave quadro EEGrafico induzione di ipotermia ed introduzione di dieta chetogena. Per l'instaurarsi di stato epilettico super-refrattario si reinduce coma barbiturico senza modifica del quadro elettroclinico.

Alla sospensione del coma persistenza di crisi subentranti parziali e generalizzate; trasferimento in reparto di degenza e tentativo di controllo della sintomatologia con lorazepam, fenobarbitale, carbamazepina, olio di canapa e dieta chetogena. Riscontro ai CGH arrays di delezione di incerto significato (9q32) e al pannello genetico per geni associati a microcefalia di varianti dei geni Szt2 (a dubbio ruolo causativo) e Cntnap2.

La variante genetica non è legata in modo certo alla comparsa dello stato di male, nonostante sia probabilmente implicata sull'aspetto malformativo ed in particolare sulla farmacoresistenza.

***Bibliografia***

- 1. Trattamento dello stato epilettico convulsivo nel bambino. Raccomandazioni della lega italiana contro l'epilessia. Capovilla et al.*
- 2. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: A multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG), . F. Fernandez et al.*
- 3. First line management of prolonged convulsive seizures in children and adults: good practice point. De Waele L. et al.*



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Poster *GENETICA*



## *Sindrome di Rett con fenotipo ed evoluzione atipici*

*I. Bagnasco<sup>1</sup>, P. Dassi<sup>1</sup>, R. Blè<sup>1</sup>, D. Mei<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Ambulatorio Epilessia Età evolutiva - NPI Asl Città di Torino, Ospedale Martini, Torino*

<sup>2</sup>*Neurogenetica, Ospedale Meyer, Firenze*

Presentiamo una ragazza di 16 anni affetta da epilessia mioclono-astatica, disturbo del movimento, ritardo mentale medio-grave, linguaggio limitato a brevi frasi, buona capacità relazionale con l'intento di valutare la relazione genotipo/fenotipo in diagnosi di sindrome di Rett.

E' giunta alla nostra osservazione all'età di 1 anno per tremori al risveglio, ritardo dello sviluppo psicomotorio e progressiva decelerazione dell'accrescimento cranico; a 3 1/2 anni comparsa di patologia cerebellare (tremore intenzionale, atassia, parola scandita, incoordinazione motoria); a 6 anni crisi di assenza e di caduta; completo controllo delle crisi a 12 anni.

Eseguiti: EEG seriati: presenza di scarsa organizzazione dell'elettrogenesi, lunghe sequenze di attività theta diffusa, scariche diffuse di PO irregolari; RMN: non significativa; analisi metaboliche: nella norma; assenza di mutazione delle malattie spino-cerebellari; biopsia muscolare con dosaggio degli enzimi della catena respiratoria: normale; analisi genetica: variante c.673C>A, pP225T del gene MECP2.

Il fenotipo della paziente non soddisfa i criteri diagnostici della sindrome di Rett, la mutazione è stata ritrovata tramite Neurowes nell'ambito di un progetto per la ricerca genetica della epilessia mioclono-astatica. La mutazione è de novo, in posizione hotspot per sindrome di Rett, localizzata nel dominio TRD, responsabile della repressione trascrizionale, di tipo missenso, codifica per l'aminoacido Treonina, differentemente da quelle ritrovate con più frequenza: Pro225Arg e Pro225Leu (1).

Riteniamo che studi genetici sempre più approfonditi possano contribuire ad una migliore definizione dei rapporti genotipo/fenotipo.

### *Bibliografia:*

1. D.K. Das, S. Raha, D. Sanghavi, A. Maitra, V. Udani. *Spectrum of MECP2 gene mutations in a cohort of Indian patients with Rett syndrome: Report of two novel mutations. Gene 2013, 515:78-83*



## *Epilessia familiare con suscettibilità alla febbre associata a una nuova mutazione del gene SCN9A*

P. Banfi<sup>1</sup>, R. Casalone<sup>2</sup>, P. Granata<sup>2</sup>, M. Coll Vidal<sup>3</sup>, R. Brugada<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

<sup>2</sup>SSD e SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

<sup>3</sup>Centre de Genètica Cardiovascular LDG. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Girona – ES

Le mutazioni del gene SCN9A sono state associate alle convulsioni febbrili familiari e alla Sindrome di Dravet SCN1A negativa (1,2,3). Presentiamo il caso di un giovane e di sua madre con epilessia e suscettibilità alla febbre associata ad una nuova mutazione SCN9A.

Il probando è un uomo di 30 anni, nato da genitori non consanguinei; presenta lieve ritardo mentale e difficoltà di socializzazione. Ha presentato convulsioni febbrili in età infantile e la prima crisi generalizzata tonico-clonica (CGTC) a 16 anni; in seguito rare CGTCs, precedute da fenomeni visivi e cefalea. All'EEG parossismi di onde lente e puntute diffuse e fotosensibilità. Un pattern Brugada-like è stato individuato all'ECG. Sua madre ha una storia di convulsioni febbrili e CGTCs nell'infanzia.

Il cariotipo standard è risultato normale. L'array CGH ha documentato nel probando una duplicazione de novo 8p21 di 1.3 Mb contenente 25 geni OMIM, alcuni implicati nello sviluppo neuronale. L'analisi dei geni CACNA1C e SCN5A è risultata normale. Il sequenziamento di un panel di 122 geni associati all'epilessia e alle principali canalopatie cardiache ha identificato tre rare varianti in eterozigosi nei geni SCN5A, NRXN1 e POLG. Le varianti SCN9A (c.319T>C) e NRXN1 (c.1278+5A>T) sono risultate presenti anche nella madre, affetta da epilessia.

La duplicazione de novo 8p21 nel probando può avere un ruolo negli aspetti cognitivi e psichiatrici, mentre la sua relazione con l'epilessia sembra più incerta. La mutazione de novo SCN9A condivisa dal probando e da sua madre potrebbe avere un ruolo nel determinare il fenotipo epilettico; essendo il gene SCN9A scarsamente espresso nel tessuto cardiaco, sembra difficile l'associazione con il pattern ECG Brugada-like. Ulteriori studi sono necessari per accertare la reale patogenicità di questa variante.

### *Bibliografia*

1. Scheffer IE et al., Locus for febrile seizures Ann Neurol 2000 47: 840-841

2. Song NA et al., A role of SCN9A in human epilepsies as a cause of febrile seizures and as a potential modifier of Dravet Syndrome Plos Genet 2009 5:e1000649

3. Mulley J.C. et al., Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome Epilepsia 2013 54(9):e122-e126



## ***Encefalopatia epilettica CDKL5-related: due casi a confronto***

*P. Bernardo<sup>1</sup>, G. Cappuccio<sup>2</sup>, M.P. Riccio<sup>2</sup>, S. Striano<sup>3</sup>, C. Bravaccio<sup>2</sup>, A. Coppola<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Neuropsichiatria infantile, Università degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Translazionali, Università Federico II, Napoli*

<sup>3</sup>*Centro Epilessia. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Università Federico II, Napoli*

Descrivere la storia clinica ed epilettologica di due pazienti di sesso femminile con mutazione del gene CDKL5 e diverso spettro di severità.

Metodi: riportiamo la storia clinica di due pazienti con mutazione nel gene CDKL5. Sono stati raccolti dati relativi all'esordio delle crisi, la semeiologia delle crisi, lo sviluppo psicomotorio, l'outcome, il trattamento e dati elettroencefalografici.

La prima paziente, che attualmente ha 11 anni, presenta un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio infantile, grave ipotonia generalizzata, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio, episodi critici pluriquotidiani (più di 15 episodi al giorno), a morfologia polimorfa (assenze atipiche, crisi atoniche, grappoli di spasmi, crisi toniche), e farmacoresistenti. E' stata identificata una mutazione nonsense del gene CDKL5 (c.1039C>T) di verosimile derivazione materna (mosaicismo germinale).

La seconda paziente di 7 anni, ha una storia di spasmi infantili ad esordio precoce, ritardo dello sviluppo psicomotorio di minore entità rispetto alla prima paziente e un andamento delle crisi peculiare, caratterizzato da lunghi periodi di "honeymoon", alternati a periodi di crisi pluriquotidiane, farmacoresistenti. È stata identificata una delezione interstiziale del braccio corto del cromosoma Xp22.13 che comprende il gene CDKL5 (insorta de novo).

Entrambe le nostre pazienti presentano una encefalopatia epilettica CDKL5-related (anche detta "variante Hanefeld" o "variante atipica" della Sindrome di Rett) con crisi ad esordio precoce ma con diverso pattern elettro clinico e outcome, e soprattutto un diverso grado di gravità. Inoltre ci chiediamo se sul piano clinico i periodi di "honeymoon" possano essere considerati come fattori di prognosi, suggestivi di un andamento più o meno severo. Oltre agli aspetti clinici, si discutono gli aspetti genetici e video-elettroencefalografici dei due casi, messi a confronto tra loro.

### *Bibliografia*

1. R. Artuso, M.A. Mencarelli, R. Polli, et al. *Early-onset seizure variant of Rett syndrome: Definition of the clinical diagnostic criteria. Brain & Development* 32 (2010) 17–24

2. Zhao Y, Zhang X, Bao X et al *Clinical features and gene mutational spectrum of CDKL5-related diseases in a cohort of Chinese patients* Zhao et al. *BMC Medical Genetics* 2014, 15:24





## *Fenotipo epilettico in due fratelli con mutazioni nel gene NALCN*

S. Cossu<sup>1</sup>, A. Angius<sup>2</sup>, M. Oppo<sup>2</sup>, S. Onano<sup>2</sup>, I. Persico<sup>2</sup>, P. Uva<sup>3</sup>, G. Cuccuru<sup>3</sup>, M. Asunis<sup>4</sup>, D. Pruna<sup>4</sup>, L. Crisponi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, UOC di Neurochirurgia, Roma

<sup>2</sup>Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Monserrato

<sup>3</sup>Centre for Advanced Studies, Research and Development in Sardinia (CRS4), Science and Technology Park Polaris, Pula

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Brotzu, Unità di Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, Cagliari

Il gene NALCN codifica per un canale ionico voltaggio indipendente, non selettivo, permeabile al sodio, potassio e calcio, essenziale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale. Le mutazioni di NALCN sono correlate a differenti manifestazioni cliniche tra cui: ipotono, ritardo di sviluppo psicomotorio e deficit cognitivo, discinesie, cachessia, dismorfismi facciali, strabismo, artrogriposi, problematiche gastroenterologiche, epilessia, atassia, disturbo del sonno.

Presentiamo il caso di due fratelli Sardi, un maschio di 22 anni e una femmina di 20, con epilessia, ipotono, severo deficit cognitivo, assenza di linguaggio, disturbo del movimento ipercinetico, dismorfismi facciali, strabismo, cachessia, disturbo del sonno.

Esame obiettivo generale e neurologico, valutazione oculistica, PEV, EEG, RM encefalo, screening patologie metaboliche e mitocondriali, cariotipo, Array CGH, pannello encefalopatie epilettiche, WholeExomeSequencing (WES).

Il WES ha identificato un'eterozigosi composta per le mutazioni nel gene NALCN: c.3823C>T:p.R1275\*(rs569371758) di origine materna; c.C2496insTCATA+: p.Y832fs di origine paterna.

Il quadro clinico dei pazienti è compatibile con la Sindrome IHPFR ad ereditarietà recessiva causata da mutazione in NALCN. L'epilessia è descritta in una percentuale variabile di pazienti ma non ben caratterizzata. Nei due fratelli l'epilessia è esordita a 4 e 6 anni con crisi polimorfe. In entrambi l'EEG è scarsamente organizzato e dominato da ritmi theta-delta polimorfi associati a punte multifocali e generalizzate. Nella ragazza le crisi sono controllate dalla terapia, mentre il ragazzo è farmacoresistente. Si tratta di una sindrome rara di cui sono descritti pochi casi (11 in 4 famiglie) e le mutazioni qui identificate non sono mai state riportate associate alla IHPFR.

### *Bibliografia*

1. Gal M et al., 2016. A novel homozygous splice site mutation in NALCN indentified in siblings with cachexia, strabismus, severe intellectual disability, epilepsy and abnormal respiratory rhythm. *Eur J Med Genet.* 2016 Apr;59(4):204-9.
2. Cochet-Bissuel et al., 2014. The sodium leak channel, NALCN, in health and disease. *Front Cell Neurosci.* 2014 May 20;8:132. Bend et al., 2016. NALCN Channelopathies. Distinguishing gain-of-function and loss-of-function mutations. *Neurology.* 2016 Sep 13; 87(11): 1131–1139.



## *KCNB1 ed encefalopatia epilettica: descrizione di una nuova mutazione e revisione della letteratura*

C. Costa<sup>1</sup>, E. Parrini<sup>2</sup>, P. Prontera<sup>3</sup>, M. Romoli<sup>1</sup>, E. Nardi Cesarini<sup>1</sup>, A. Verzina<sup>1</sup>, R. Guerrini<sup>2</sup>, P. Calabresi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia

<sup>2</sup>Neurologia pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze

<sup>3</sup>Genetica Medica, Università di Perugia, Perugia

Le mutazioni a carico del canale del potassio voltaggio-dipendente tipo B1 (KCNB1) sono state recentemente proposte come causa di encefalopatia epilettica. Ad oggi sono stati descritte solo 12 mutazioni puntiformi a carico di KCNB, in 13 pazienti. Descriviamo di seguito una nuova mutazione del gene KCNB1 associata ad encefalopatia epilettica, conducendo una revisione della letteratura per una migliore definizione fenotipica.

Utilizzando l'analisi molecolare mediante sequenziamento di ultima generazione, è stato possibile identificare una nuova mutazione de novo, missenso (c.629C>T, p.T210M), probabilmente patogenetica, a carico del gene KCNB1, in una paziente di 6 anni con encefalopatia epilettica. La revisione della letteratura è stata condotta utilizzando "KCNB1" come parola chiave, collezionando 13 casi clinici (1-7) da PubMed, Medline, EMBASE, OMIM, Human Gene Mutation Database(HGMD) [Tabella 1].

Il quadro clinico della paziente, valutata all'età di 6 anni, si caratterizzava per encefalopatia epilettica con ritardo motorio, cognitivo e dello sviluppo. Presentava epilessia farmaco-resistente dall'età di 15 mesi, con controllo parziale delle crisi (focali motorie con alterazione dello stato di coscienza, generalizzate e assenze atipiche) con valproato e topiramato. Si segnalavano inoltre ipotonia, strabismo, iperlassità legamentosa e tricotillomania. La RM encefalo risultava nella norma, mentre l'EEG mostrava anomalie intercritiche in regione fronto-centro-temporale bilaterale.

La revisione della letterature suggerisce, valutando tutti i 13 casi descritti come mutazioni de novo, uno spettro fenotipico caratterizzato da epilessia farmaco resistente (93%), disabilità intellettiva o declino cognitivo (79%), regressione motoria (71%), ipotonia e disturbi neuropsichiatrici (tricotillomania, accessi d'ira, movimenti stereotipati delle mani).

### *Bibliografia*

1. Allen NM, et al. *Epilepsia*. 2016;57:e12–e17
2. de Kovel CGF, et al. *Mol. Genet. genomic Med.* 2016;4:568–80.
3. Latypova X, et al. *J. Hum. Genet.* 2016;1–5.
4. Saito H, et al. *Sci. Rep.* 2015;5:15199.
5. Thiffault I, et al. *J. Gen. Physiol.* 2015;146:399–410.
6. Torkamani A, et al. *Ann. Neurol.* 2014;76:529–540.
7. Miao P, et al. *Chin J Pediatr.* 2017, 55 (02): 115-119.



## ***Nuova mutazione di GRIN2A in un bambino con epilessia focale: aspetti clinici, neurofisiologici, neuropsicologici e studio EEG-fMRI***

R. Epifanio<sup>1</sup>, F. Arrigoni<sup>2</sup>, R. Giorda<sup>3</sup>, E. Maggioni<sup>4</sup>, N. Zanotta<sup>1</sup>, V. Manfredi<sup>5</sup>, V. Brivio<sup>6</sup>, C. Zucca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS E. Medea, Neurofisiopatologia, Bosisio Parini

<sup>2</sup>IRCCS E. Medea, CESNE, Bosisio Parini

<sup>3</sup>IRCCS E. Medea, Laboratorio di Citogenetica e Biologia Molecolare, Bosisio Parini

<sup>4</sup>IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Dipartimento di Neuroscienze, Milano

<sup>5</sup>IRCCS E. Medea, Neuropsicologia, Bosisio Parini

<sup>6</sup>IRCCS E. Medea, Logopedia, Bosisio Parini

Il gene GRIN2A codifica per la sub-unità NR2A del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) per il Glutammato.

Mutazioni di questo gene sono state descritte in diverse forme di epilessia focale generalmente associate a disturbi del linguaggio oltre che a più gravi e complessi disturbi delle funzioni cognitive, arrivando a definirle, in alcuni casi, come Encefalopatie Epiletiche (1).

Pertanto epilessie correlate a questo gene presentano una variabilità prognostica legata all'entità della compromissione neuropsicologica (NPS) e alla possibile refrattarietà alla terapia (2).

Sono stati studiati i dati clinici, neuropsicologici, genetici, EEG-fMRI di un paziente in età infantile affetto da Epilessia Focale e nuova mutazione in GRIN2A.

Gli aspetti clinici e neuropsicologici sono stati studiati anche nel padre portatore della medesima mutazione in assenza di storia pregressa di epilessia.

Il paziente ha presentato ritardo del linguaggio ed epilessia esordita a 8 anni. L'EEG presenta anomalie epilettiformi bicentrali asincrone accentuate in sonno. RM encefalo negativa, CGH array negativa, pannello NGS epilessie: nuova mutazione in GRIN2A ereditata dal padre.

I test NPS hanno evidenziato una disabilità intellettiva lieve nel bambino e un quadro borderline nel padre. In entrambi sono presenti alterazioni in ambito neurolinguistico e visuo-motorio, visuo-percettivo.

Effettuata nel paziente EEG-fMRI che ha dimostrato un interessamento anche di aree diverse da quelle interessate dalla focalità EEG intercritica.

Mutazioni del gene GRIN2A sono state correlate a diverse forme di epilessia. Nel paziente da noi studiato emerge una compromissione NPS, più estesa della sfera linguistica (3), che sembra supportata dai dati di EEG-fMRI.

### ***Bibliografia***

- 1. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. Lesca et al. Nat Genet 2013 Sep; 45(9):1061-6*
- 2. Epilepsy in patients with GRIN2A alterations: genetics, neurodevelopment, epileptic phenotype and response to anticonvulsive drugs. Von Stulpnagel et al. Eur J Paediatr Neurol 2017 Jan 14*
- 3. GRIN2A an aptly named gene for speech dysfunction. Turner et al. Neurology 2015; 84:586-593*



## ***Dal genotipo al fenotipo: Targeted Resequencing nella diagnostica delle encefalopatie epilettiche***

*G. Iapadre<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>2</sup>, F. Pinto<sup>2</sup>, A. Ferretti<sup>3</sup>, A. Robbiano<sup>2</sup>, E. Gennaro<sup>4</sup>, D. Coviello<sup>4</sup>, M.M. Mancardi<sup>2</sup>, C. Minetti<sup>2</sup>, F. Zara<sup>2</sup>, A. Verrotti<sup>1</sup>, P. Striano<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>UO di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

*<sup>3</sup>UOC di Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

*<sup>4</sup>Laboratori di Genetica, Ospedali Galliera, Genova*

Ad oggi abbiamo a disposizione diverse tecniche d'indagine che ci consentono una diagnosi eziologica delle epilessie genetiche. Il targeted resequencing (TS - analisi con pannelli genici), basato su tecniche di next-generation sequencing, permette di analizzare un dato numero di geni in tempi estremamente rapidi e con costi contenuti.

Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia di un pannello diagnostico mediante TS nella diagnosi eziologica delle encefalopatie epilettiche (EE) in età pediatrica.

Il test permette uno screening mutazionale di 37 geni. Le mutazioni sono confermate con Sanger; quando possibile, la segregazione viene validata con analisi dei genitori.

Finora sono stati analizzati 215 pazienti, suddivisi in 6 categorie: 25 encefalopatie ad esordio nei primi 3 mesi di vita, 45 encefalopatie ad esordio tra il 4° mese e l'anno di vita, 38 encefalopatie ad esordio oltre l'anno; 35 spettro spasmi infantili/sindrome di West; 58 spettro/sindrome di Dravet; 14 spettro CSWS/Sindrome di Landau-Kleffner.

Il pannello genetico per EE è risultato efficace ed affidabile nell'individuazione della causa genetica delle EE in quasi il 25% dei casi, soprattutto nella prima fascia di età, dove appare più chiara la correlazione genotipo-fenotipo. L'identificazione dei geni implicati nello sviluppo dell'epilessia ci consente non solo di acquisire nuove conoscenze nel complesso ambito dell'epilettogenesi, ma soprattutto di migliorare la gestione clinica del paziente con epilessia.



## ***Nuova mutazione del gene doublecortina associata a fenotipo lieve in una famiglia calabrese***

*L. Mumoli, F. Abate, G. Mastroianni, F. Fortunato, M. Trimboli, A. Labate, A. Gambardella*

*Catterdra ed U.O. Neurologia, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

Mutazioni del gene doublecortina (DCX) sono state riportate nei maschi associate a lissencefalia, mentre nelle donne tali mutazioni determinano un quadro caratterizzato da eterotopia a banda sottocorticale (SBH). In letteratura sono stati descritti ampi spettri di severità clinica e di neuroimmagini nelle donne con mutazione del DCX. (1) Qui riportiamo una nuova mutazione del gene DCX, ritrovata in una famiglia calabrese ed associata a un fenotipo clinico di lieve ritardo mentale e solo in un caso ad un'epilessia farmaco-sensibile ma accomunate tutte dallo stesso quadro di imaging cerebrale.

Una famiglia calabrese (padre, madre, 2 figlie femmine) è stata sottoposta ad un'approfondita indagine elettro-clinica, a un'analisi di sequenziamento del gene DCX e contestualmente a uno studio di RM encefalo ad alta risoluzione 3 Tesla.

La probanda, di 32 anni, ha una epilessia focale esordita all'età di 9 anni, le cui crisi sono bene controllate con la lamotrigina, posologia: 250 mg/die, da più di 5 anni. Presenta anche un lieve ritardo mentale. La RM ha evidenziato un'anomalia dello sviluppo della corteccia per alterazione della migrazione neuronale (gruppo II a/b di A. J. Barkovich Brain 2012) da ascrivere al complesso pachigiria-eterotopia. Lo stesso pattern di neuro-imaging è stato riscontrato nella mamma di anni 55 e nella sorella di anni 20 che non hanno mai avuto crisi; ambedue hanno un lieve ritardo mentale. L'analisi genetica ha evidenziato nelle donne della famiglia una nuova mutazione del gene DCX con sostituzione nucleotidica in eterozigosi c.601A>, cui corrisponde la sostituzione amminoacidica p.Lys201Glu (considerata una variante potenzialmente patogena). Tale variante di DCX non è mai stata riportata nel database online.

I risultati di questo studio illustrano come mutazioni del gene DCX, pur causando una severa malformazione dello sviluppo corticale tipo pachigiria-eterotopia, possono essere associate a un fenotipo molto lieve di ritardo mentale ed epilessia farmaco-sensibile. Questi risultati danno quindi evidenza che altri fattori (genetici e non) concorrono nel determinare sia il fenotipo sia il grado di severità delle manifestazioni cliniche associate a mutazioni DCX.

### *Bibliografia*

*1. Guerrini R, Moro F, Andermann E, Hughes E, D'Agostino D, Carrozzo R, Bernasconi A, Flinter F, Parmeggiani L, Volzone A, Parrini E, Mei D, Jarosz JM, Morris RG, Pratt P, Tortorella G, Dubeau F, Andermann F, Dobyns WB, Das S. Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with doublecortin gene mutations. Ann Neurol 2003; 54(1):30-37.*



## ***Sindrome di Angelman: non è mai troppo tardi***

*C. Pizzamiglio<sup>1</sup>, G. Strigaro<sup>1</sup>, C. Rovellotti<sup>1</sup>, C. Varrasi<sup>1</sup>, R. Cantello<sup>1</sup>, M. Giordano<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze della salute, Laboratorio di Genetica, Università del Piemonte Orientale, Novara*

La sindrome di Angelman è una patologia neurogenetica caratterizzata da ritardo mentale, turbe del linguaggio, crisi epilettiche, disturbi del movimento, alterazioni comportamentali (frequenti sorrisi, aspetto felice, ridotta attenzione, iperattività, iperoralità, attrazione per l'acqua). Solitamente i sintomi caratteristici si presentano intorno al primo anno di vita; la diagnosi avviene dopo i tre anni. La patologia è causata nella maggioranza dei casi da una microdelezione della regione 15q11.2-15q13 del gene materno UBE3A. Il pattern EEG è tipico ed è d'aiuto nella diagnosi.

Uomo di 33 anni, nato prematuro alla 36esima settimana. Asfissia neonatale. Nessuna familiarità per epilessia. Sin dai primi mesi di vita evidente ritardo psicomotorio che, dopo aver escluso la presenza di malattie metaboliche congenite, è stato imputato alla sofferenza cerebrale perinatale. TC cranio: atrofia corticale diffusa. A due anni prima crisi convulsiva generalizzata con febbre, subito avviata terapia con fenobarbital. EEG: rallentamento dell'attività di fondo con bouffées di punta-onda in regione frontale bilaterale ad alto voltaggio. Segnalati scarso riposo notturno, iperattività, tremore posturale agli arti superiori, aspetto felice. Attualmente presenta grave ritardo mentale, linguaggio assente, stereotipie gestuali, non più crisi epilettiche convulsive (presenta dubbi episodi di caduta del capo). Assume valproato e lamotrigina.

L'array-CGH ha evidenziato una delezione a livello della regione 15q11.2-q13.1.

Presentiamo un caso di sindrome di Angelman diagnosticata nell'adulto. Benchè solitamente la diagnosi avvenga in età pediatrica, in presenza di un paziente di qualunque età con ritardo mentale, aspetto felice, crisi epilettiche, EEG tipico, disturbi del movimento è doveroso eseguire l'analisi genetica nel sospetto di tale sindrome.

### *Bibliografia*

1. Williams CA. Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2005 Mar;27(2):88-94.

2. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev.* 2005 Mar;27(2):80-7.



## ***Epilessia e trisomia 18 parziale: caratteristiche cliniche ed outcome a 10 anni in tre casi familiari***

*L. Quaranta, R. De Simone*

*UOC Neurologia, Ospedale Sant'Eugenio, Roma*

L'epilessia associata a ritardo mentale è comunemente osservata nel contesto clinico delle anomalie cromosomiche. Nelle cromosomopatie 18, l'incidenza dell'epilessia varia, a seconda delle casistiche, dal 25-50% (Carey, 2010) al 65% (Kumada et al., 2012). La descrizione delle caratteristiche dell'epilessia in tali casi è spesso limitata.

Descriviamo tre fratelli, due maschi ed una femmina, con ritardo mentale e dismorfismi minori, portatori di una duplicazione interstiziale in tandem del braccio lungo del cromosoma 18 (18q21.31-q22.2) ereditata dalla madre portatrice di mosaicismo germinale (46,XX,dup18q(90%)/46,XX). Il probando, secondogenito, all'età di 17 anni ha manifestato crisi epilettiche focali e generalizzate "riflesse", indotte dalla lettura a voce alta, ben controllate dalla terapia con valproato di sodio. I fratelli di 33 e 32 anni non hanno manifestato crisi epilettiche, ma in entrambi l'EEG ha evidenziato anomalie parossistiche in sede fronto-centro-temporale bilaterale. In tutti i fratelli sono stati descritti disturbi del comportamento, in due lipomatosi multipla.

L'outcome a 10 anni ha confermato l'ottimo controllo dell'epilessia nel probando e l'assenza di crisi epilettiche nei fratelli. La RMN encefalo eseguita in tutti ha documentato nel probando una lieve ipoplasia cerebellare. Sono rari i casi segnalati di duplicazione del braccio lungo del cromosoma 18, alcuni dei quali correlati ad epilessia con fenotipo elettro-clinico non condiviso.

E' plausibile che tale situazione clinica sia il risultato di una particolare suscettibilità allo sviluppo di epilessia in questo tipo di alterazione cromosomica, come risulta anche dalla disanima di altri casi, in gran parte sporadici, riportati in Letteratura.

### *Bibliografia*

- 1. Ceccarini et al., Am J Med Genet A 2007;143:343-8*
- 2. Verrotti A. et al., Seizure 32 2015: 78-83*
- 3. Del Gaudio L. et al., Am J Med Genet Oart A 164A: 3148-3153*
- 4. Kumada et al., T Am J Med Genet 2013 161A:696-701*



## *Un caso di Sindrome da deficit di GLUT1 associato ad emicrania emiplegica*

*D.M. Simula, S. Dell'Avvento, M.S. Dettori, M. Fadda, G.M. Luzzu, S. Mattozzi, G.L. Pruneddu, S. Sotgiu, S. Casellato*

*UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari*

La sindrome da deficit di GLUT1, determinata dall'alterazione del gene SLC2A1, è caratterizzata da crisi epilettiche ad insorgenza precoce, spesso farmacoresistenti, ritardo psicomotorio, disturbi del movimento.

L'emicrania emiplegica è una condizione in cui episodi di emicrania sono associati ad emiplegia transitoria: può essere sporadica o causata da un'alterazione genetica a carico dei geni CACNA1A, ATP1A2, e SCN1A. Episodi di emiplegia transitoria sono descritti nella sindrome da deficit di GLUT1.

Descriviamo il caso di una paziente di 15 anni, seguita dall'età di 2 anni per crisi epilettiche mioclono-atoniche che si presentavano in cluster soprattutto al risveglio; all'età di 9 anni sono state registrate anche crisi tipo assenza. Erano presenti ipotonia, ritardo psicomotorio, tremori, atassia.

Dall'età di 9 anni sono comparsi episodi di emicrania emiplegica.

Gli elettroencefalogrammi intercritici mostravano bouffées di polipunta-onda, con normale organizzazione in veglia e in sonno. La RMN encefalo risultava normale.

La politerapia (clobazam, valproato di sodio, etosuccimide) è risultata efficace.

Le valutazioni neuropsicologiche hanno mostrato un quadro di disabilità intellettiva, e disturbi del comportamento (iperattività). L'esame neurologico ha sempre mostrato ipotonia, disprassia, tremori e movimenti discinetici.

L'analisi molecolare del gene SLC2A1 ha permesso di effettuare diagnosi di deficit di GLUT1.

I disturbi discinetici indotti dall'esercizio e le crisi mioclono-atoniche ad esordio precoce sono gli elementi che hanno portato ad ipotizzare la sindrome da deficit di GLUT1, confermata mediante l'analisi genetica.

Per un migliore inquadramento eziologico degli episodi di emicrania emiplegica è in corso lo studio dei geni CACNA1A, ATP1A2, e SCN1A.

### *Bibliografia*

- 1. Sutherland HG, Griffiths LR., "Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders", Headache. 2017 Mar 8*
- 2. Brockmann K, "The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome", Brain & Development, 31 (2009) 545-552*
- 3. De Giorgis V, Veggiotti P, "GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art". Seizure. 2013 Dec;22(10):803-11.*
- 4. De Giorgis V, et al., "Atypical Manifestations in Glut1 Deficiency Syndrome", J Child Neurol. 2016 Aug;31(9):1174-80.*





## *Utilità clinica ed implicazioni prescrittive del testing farmacogenomico nella gestione clinica 'real-life' di pazienti con epilessia*

*P. Striano<sup>1</sup>, I. Laagorio<sup>1</sup>, V. De Giorgis<sup>2</sup>, C. Cerminara<sup>3</sup>, M. Tombini<sup>4</sup>, G. Assenza<sup>4</sup>, S. Cappanera<sup>5</sup>, N. Zamponi<sup>5</sup>, P. Rasmini<sup>6</sup>, N. Pietrafusa<sup>7</sup>, N. Specchio<sup>7</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, P. Veggiotti<sup>2</sup>, F. Zara<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Gaslini, Genova*

*<sup>2</sup>Istituto Mondino, Università di Pavia, Pavia*

*<sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università Tor Vergata, Roma*

*<sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Bio-Campus, Roma*

*<sup>5</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedali Riuniti, Ancona*

*<sup>6</sup>ASL1, Neuropsichiatria Infantile, Vercelli*

*<sup>7</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Bambino Gesù, Roma*

La farmacogenomica studia l'influenza dei fattori genetici sull'attività di un farmaco al fine di utilizzarne l'informazione nella selezione del farmaco per massimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare gli effetti indesiderati ('medicina personalizzata').<sup>1,2</sup>

Studio multicentrico, naturalistico, in 20 pazienti con epilessia focale o generalizzata ad eziologia eterogenea, sottoposti ad unico test farmacogenomico attualmente commercializzato (Neurofarmagen®)<sup>3</sup> in Italia. Il test, effettuato su DNA estratto da saliva, fornisce informazioni, principalmente di tipo farmacocinetico, su oltre 50 farmaci ad azione antiepilettica, antidepressiva, od antipsicotica.

Oltre la metà dei pazienti ha subito delle variazioni di terapia basate sui risultati del test e la maggior parte di essi ha proseguito la terapia instaurata. I vantaggi principali sono stati ottenuti in pazienti con comorbidità psichiatrica associata all'epilessia. Inoltre, il test farmacogenomico si è dimostrato più utile in pazienti che avevano precedentemente utilizzato non più di 3 farmaci.

Il testing farmacogenetico può aiutare nella scelta del farmaco e nella personalizzazione della terapia dei pazienti con epilessia, soprattutto se somministrato precocemente dopo la diagnosi.

### *Bibliografia*

*1. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. Neurosci Lett. 2017. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.014. [Epub]*

*2. Striano P, Vari MS, Mazzocchetti C, Verrotti A, Zara F. Management of genetic epilepsies: From empirical treatment to precision medicine. Pharmacol Res. 2016;107:426-9*

*3. Espadaler J, Tuson M, Lopez-Ibor JM, Lopez-Ibor F, Lopez-Ibor MI. Pharmacogenetic testing for the guidance of psychiatric treatment: a multicenter retrospective analysis. CNS Spectr. 2016 Apr 21:1-10. [Epub]*



## *Mutazione di PCDH19 con fenotipo mild ereditata da padre affetto*

*S. Troisi<sup>1</sup>, P. Bernardo<sup>2</sup>, E. Gennaro<sup>3</sup>, F. Zara<sup>4</sup>, A. Coppola<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Dipartimento Di Scienze Neurologiche- Centro Epilessia, Napoli*

<sup>2</sup>*Università degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Caserta*

<sup>3</sup>*Ospedali Galliera, Laboratorio Genetica, Genova*

<sup>4</sup>*Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Laboratorio di Neurogenetica, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Genova*

Il gene PCDH19 (Xq22.1) codifica per una proteina coinvolta nell'adesione cellulare ed altamente espressa nel corso del neurosviluppo. Mutazioni di PCDH19 determinano una sindrome epilettica Dravet-like, con crisi multiple ad esordio precoce, "fever sensitive" ed in grappoli, associata talvolta a deficit cognitivo. I soggetti di sesso femminile, eterozigoti per mutazioni di PCDH19, risultano sintomatici mentre i maschi emizigoti sono solitamente asintomatici. Tuttavia sono descritti deficit cognitivi, disturbi psichiatrici e più raramente epilessia nei maschi con mosaicismo somatico. Presentiamo il caso di S., 5 anni, con storia di convulsioni febbrili dall'età di 3 anni e successive crisi tipo assenze in apiressia, trattate con acido valproico (VPA) e levetiracetam (LEV).

Video-EEG, Studio Genetico con Next Generation Sequencing (NGS).

La paziente giunge all'osservazione per scarso controllo degli episodi critici, disturbo del linguaggio espressivo e problemi comportamentali. L' EEG mostra attività parossistica con scariche di polipunte e punte onda generalizzate, attivate dal sonno. All'anamnesi familiare emerge storia di epilessia nel padre ed in due cugine della linea paterna. Il padre, attualmente seizures-free, ha presentato crisi generalizzate dai 4 ai 18 anni (pregresso trattamento con VPA e fenobarbital). La NGS mostra nella probanda mutazione di PCDH19, ereditata dal papà. Attualmente la paziente è in terapia con VPA ed etosuccimide ed è libera da crisi da un anno.

La nostra famiglia mostra aspetti interessanti di cui si discute, sia per il fenotipo mild della probanda, sia per la storia clinica del padre con manifestazioni epilettiche, entrambi con mutazioni di PCDH19.



*Epilessia focale in paziente con Duplicazione Xq25 de novo*

G. Turchi, A. Catone, E. Nicoletta, A. Nozzolillo, A. Coppola

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

Descriviamo il caso di un paziente di 4 anni, figlio unico, gravidanza normodecorsa con ritardo di crescita nel nono mese. Nato da parto cesareo, piccolo per età gestazionale (peso 2110 kg; lunghezza 48). Dopo la nascita riscontro di malformazioni uro-genitali (ipospadia, dilatazione calico-pielica) e cardiache (DIV con shunt sinistro-destro; DIA con shunt sinistro-destro stabile), ritardo psicomotorio (inizia a camminare a 3 anni, loquela ridotta a poche parole), ipoacusia, dismorfismi (costrizione bitemporale; turricefalia; mani piccole ed estremità affusolate), strabismo in occhio sinistro. Esordio delle manifestazioni epilettiche a 15 mesi, con convulsione febbrile (38.5°). A 3 anni, secondo episodio di tipo tonico-clonico, al risveglio, in apiressia, con emissione di bava e incontinenza fecale, per cui inizia terapia con VPA. In seguito, in terapia viene aggiunto LEV, per scarso controllo degli episodi.

Studio clinico, video-EEGgrafico, neuroradiologico e genetico di un paziente afferente al centro Epilessia, dipartimento scienze neurologiche, Federico II, Napoli.

L' EEG evidenzia focus temporale destro; RM encefalo mostra una piccola cisti aracnoidea temporo-polare sinistra (nel 2016 si è sottoposto ad intervento neurochirurgico per asportazione della cisti). Il paziente ha eseguito le seguenti indagini genetiche: il cariotipo, risultato normale e l'array CGH che ha messo in luce una duplicazione cromosomica Xq25 di 13 Kb (122,673,975-123-546-561), con segregazione materna negativa.

In letteratura, la sindrome viene descritta con l'associazione di malformazioni cardiache e urogenitali, il ritardo di crescita e psicomotorio, i dismorfismi. L'epilessia viene riportata in meno del 20 % dei casi.

*Bibliografia*

- X linked congenital ptosis and associated intellectual disability, short stature, microcephaly, cleft palate, digital genital abnormalities define novel Xq25q26 duplication syndrome. R.S. Møller RS et al. Hum Genet. 2014 May;133(5):625-38. doi: 10.1007/s00439-013-1403-3.*
- Xq25 duplication: the crucial role of the STAG2 gene in this novel human cohesinopathy. Leroy C. et al. Clin Genet. 2016 Jan;89(1):68-73. doi: 10.1111/cge.12567*



## ***Microduplicazioni de novo sul cromosoma 4 in una coppia di gemelle monozigoti con polimicrogiria fronto-parietale bilaterale (BFPP)***

*F. Turco<sup>1</sup>, P. Granata<sup>2</sup>, R. Casalone<sup>2</sup>, C. Pessina<sup>2</sup>, P. Banfi<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Scuola di Specializzazione in Neurologia dell'Università degli Studi di Pavia, sede aggregata di Varese*

<sup>2</sup>*SSD e SMeL specializzato in Citogenetica e Genetica Medica; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese*

<sup>3</sup>*SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese*

Le microduplicazioni del cromosoma 4 sono varie e non sono note sottendere sindromi cliniche ben definite; sono tuttavia descritti tre casi di microduplicazione 4p16.3 con caratteristiche cliniche parzialmente sovrapponibili alla sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS), costituite da anomalie scheletriche, ritardo mentale ed epilessia<sup>1</sup>. Riportiamo il caso di una coppia di gemelle monozigoti di 21 anni con microduplicazioni de novo sul cromosoma 4 associate a fenotipo complesso e polimicrogiria fronto-parietale bilaterale (BFPP). La BFPP è classicamente associata a mutazioni del GPR56 (16q12.2)<sup>2</sup>. Metodi Sono stati eseguiti: valutazione clinica ed elettroencefalografica, Risonanza Magnetica encefalica, analisi del cariotipo molecolare estesa ai genitori con metodica "array CGH", i cui risultati sono stati interpretati interrogando le principali banche dati. Risultati Il quadro clinico comprende: alta statura, anomalie scheletriche, ritardo mentale, epilessia a esordio infantile con crisi polimorfe e anomalie epilettiformi a espressione diffusa, polimicrogiria fronto-parietale bilaterale (BFPP). Queste caratteristiche sono risultate sovrapponibili nei due soggetti. Si sono riscontrate quattro microduplicazioni del cromosoma 4 de novo, identiche nei due soggetti e non descritte in letteratura: due duplicazioni nella regione 4p16.3 di 572Kb e di 1,18 Mb (regioni delete nella WHS)<sup>3</sup>; una duplicazione nella regione 4p15.2 di 410 Kb (è riportato un caso di delezione della regione 4p15 e polimicrogiria del lobo temporale)<sup>4</sup>; una duplicazione della regione 4q31.1 di 468 Kb. Conclusioni L'origine de novo delle microduplicazioni e la concordanza fenotipica suggeriscono un nesso causale. La nostra segnalazione può contribuire alla definizione del quadro sindromico da microduplicazione 4p16.3, con un aspetto di novità costituito dalla BFPP.

### *Bibliografia*

*1. Palumbo, O. et al. Report of a patient and further clinical and molecular characterization of interstitial 4p16 . 3 microduplication. Molecular Cytogenetics (2015) 8:15, pp.1–5. DOI 10.1186/s13039-015-0119-6* Riferimenti

*2. Parrini et al. Genetic Basis of Brain Malformations Mol Syndromol 2016; 7:220–233 DOI: 10.1159/000448639*

*3. Battaglia A et al. Wolf Hirshhorn syndrome. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.*

*Møller RS et al., Interstitial deletion of chromosome 4p associated with mild mental retardation, epilepsy and polymicrogyria of the left temporal lobe. Clin Genet 2007; 72: 593–598*



***Encefalopatia epilettica ad esordio precoce e disturbo del movimento in paziente con mutazione de novo del gene GNAO1***

*I. Turrini<sup>1</sup>, D.I. Battaglia<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, M.L. Gambardella<sup>1</sup>, G. Ferrantini<sup>1</sup>, G. Leo<sup>1</sup>, E. Parrini<sup>2</sup>, R. Guerrini<sup>2</sup>, A. Mittica<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Neuropsichiatria infantile, Fondazione Policlinico A. Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

<sup>2</sup>*Neurogenetica, Azienda ospedaliero-universitaria A. Meyer, Firenze*

<sup>3</sup>*Neuropsichiatria infantile, Università degli studi di Roma La Sapienza, Roma*

Correlazione genotipo-fenotipo in paziente di 2,8aa con encefalopatia epilettica ad esordio precoce (EIEE) tipo epilessia focale migrante dell'infanzia, disturbo del movimento di tipo discinetico parossistico e mutazione de novo del gene GNAO1.

Iter diagnostico: anamnesi, studio elettroclinico video-eeg, neuroimaging, screening metabolico, array-CGH, analisi molecolare dei geni CDKL5, FOXP1, STXPB1, pannello NGS per encefalopatie epilettiche.

Anamnesi familiare e gravidica mute. Dubbia sofferenza perinatale. Parametri neonatali nella norma. Esordio in prima giornata con crisi focali motorie brevi. Recrudescenza delle crisi a 25 giorni e dopo il terzo mese quando si manifestano crisi focali subentranti con sintomi disautonomici e automatismi oromasticatori. Sottoposta a trail con piridossina e piridossal-fosfato inefficaci, controllo delle crisi dagli 8 mesi con Topiramato, Carbamazepina e Clobazam. All'EEG intercritico anomalie parossistiche multifocali, senza progressiva destrutturazione del ritmo di fondo.

Fin dall'esordio ritardo psicomotorio e scarso aggancio visivo. Dagli 11 mesi discinesie orobuccali ed episodi distonici, triggerati da stimoli dolorosi. In atto quadro aposturale con ipotonia diffusa e assenza di linguaggio. Non segni dismorfici né microcefalia.

Alla RM encefalo assottigliamento del corpo calloso. Screening metabolico nella norma, dagli esami genetici effettuati risulta mutazione del gene GNAO1 Gly303Arg, de novo. Tale mutazione sembra determinare perdita dell'inibizione della corrente del calcio attraverso alterazione del segnale mediato dalle proteine-Gao.

Coerentemente con la Letteratura, questa specifica mutazione correla con EIEE e disturbo del movimento. L'efficacia terapeutica del Topiramato nel nostro caso potrebbe dipendere da una possibile azione modulante sui canali del calcio, come riportato da Nakamura et al (2013).

***Bibliografia***

- 1. GNAO1 encephalopathy: further delineation of a severe neurodevelopmental syndrome affecting females. Anna Marcé-Grau et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2016.*
- 2. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. Hiroto Saito et al. European Journal of Human Genetics, 2016.*
- 3. Recurrent GNAO1 Mutations Associated With Developmental Delay and a Movement Disorder. Leonie A. Menke, MD, PhD et al. Journal of Child Neurology, 2016.*
- 4. De Novo Mutations in GNAO1, Encoding a Gao Subunit of Heterotrimeric G Proteins, Cause Epileptic Encephalopathy. Nakamura et al. The American Journal of Human Genetics 93, 496-505, September 5, 2013.*



## *L'epilessia nella sindrome da Delezione 1p36: descrizione di quattro nuovi casi clinici*

R. Vergaro<sup>1</sup>, A. Boni<sup>1</sup>, T. Messina<sup>1</sup>, A. Russo<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>1</sup>, M. Santucci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria Infantile Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>2</sup>IRCCS Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria Infantile Ospedale Bellaria, DIBINEM Università di Bologna, Bologna

La sindrome da delezione 1p36, annoverata tra le malattie rare, è una sindrome da microdelezione subtelomerica. Pur essendo riportata come la più comune delezione terminale nell'uomo, (prevalenza stimata 1:5000 nati), esistono finora solo circa 100 casi descritti. Il quadro clinico comprende: ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva, epilessia, disturbi visivi ed ipoacusia, ipoaccrescimento, dismorfismi facciali, malformazioni cerebrali, cardiomiopatia/ difetti cardiaci, anomalie renali. L'obiettivo di questo lavoro è contribuire alla caratterizzazione fenotipica della sindrome con particolare riguardo all'epilessia, riportando 4 nuovi casi.

La storia ed il quadro clinico di quattro pazienti con sindrome da delezione 1p36, seguiti presso il nostro Centro Epilessia dell'età evolutiva, sono stati rivalutati in particolare rispetto al fenotipo epilettico e con riferimento ai dati riportati in letteratura.

Dallo studio dei nostri casi sono emersi fenotipi epilettici molto eterogenei sia sul versante della semeiologia delle crisi, sia relativamente alla risposta alla terapia farmacologica. In 2/4 le crisi sono esordite precocemente, entro i 6 mesi di vita e presentavano semeiologia variabile: spasmi in serie, crisi cloniche, tonico-vibratorie, ipomotorie. L'EEG ha evidenziato in tutti una scarsa organizzazione dell'attività elettrica, con anomalie epilettiformi multifocali.

La Sindrome da delezione 1p36 è caratterizzata da coinvolgimento multi sistemico. Particolarmente importante è l'interessamento del sistema nervoso, con un quadro di severa compromissione dello sviluppo sul piano cognitivo, motorio, sensoriale. L'epilessia è un elemento caratterizzante del fenotipo, presente nella maggior parte dei casi: una migliore definizione del quadro elettroclinico in questi pazienti appare importante, essendo determinante per il grado globale di disabilità.

### *Bibliografia*

1. Bello S e Rodriguez-Moreno A. Una revisione actualizada del síndrome de delección (monosomía) 1p36. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87(5): 411-421
2. Jordan V K, Zaveri H P, Scott D A. 1p36 deletion syndrome: an update. *The application of clinical genetics* 2015; 8:189-200
3. Battaglia A et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008; 121 (2): 404-410



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*LE CRISI E L'EPILESSIA  
NELL'AMBITO DELL'URGENZA  
ED EMERGENZA*



## ***Sindrome di Takotsubo indotta da crisi epilettiche focali in una paziente affetta da epilessia sintomatica***

*M.A. Bassetti<sup>1</sup>, A. Romigi<sup>1</sup>, A. Cobianchi<sup>1</sup>, S. Urgese<sup>2</sup>, A. Casini<sup>1</sup>, L. Bove<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*UOC Neurologia, AO San Giovanni-Addolorata, Roma*

<sup>2</sup>*UOC Cardiologia, AO San Giovanni-Addolorata, Roma*

Descriviamo il caso di una paziente con crisi epilettiche subentranti complicate da alterazioni ECG e degli indici di miocardionecrosi, associate a segni ecocardiografici di disfunzione ventricolare.

Si tratta di una paziente di 61 anni, condotta in Pronto Soccorso poiché rinvenuta in stato confusionale, con disturbo dell'eloquio e rallentamento ideomotorio. Appariva vigile e orientata, amnesica per l'accaduto. Venivano riportati in anamnesi un recente intervento di asportazione di meningioma fronto-parietale destro con epilessia sintomatica, ipertensione arteriosa e ipotiroidismo. La TC cerebrale mostrava gli esiti chirurgici in sede frontale dx, quadro confermato da una RM, successivamente effettuata. Durante l'esecuzione dell'EEG presentava un episodio caratterizzato da aresponsività, correlato ad attività epilettiforme sull'emisfero destro. Contestualmente venivano rilevati rialzo di troponina e CPK e all'ECG onde T negative. Un ecocardiogramma mostrava asinerzie settali e dell'apice. Veniva pertanto ipotizzata una sindrome coronarica acuta NSTEMI, ma la coronarografia mostrava coronarie libere da lesioni, per cui veniva infine posta diagnosi di sindrome di Takotsubo. Il miglioramento clinico ed EEG si sono associati ad una progressiva normalizzazione del quadro cardiologico.

Nella nostra paziente, le alterazioni transitorie della contrattilità cardiaca, associate ai segni ECG e umorali compatibili con una sindrome coronarica acuta, ma in assenza di stenosi coronarica, avvalorano la diagnosi di cardiomiopatia da stress o sindrome di Takotsubo, scatenata dalle crisi epilettiche focali subentranti, documentate EEGraficamente. Poiché in tale situazione può verificarsi un improvviso deterioramento emodinamico, potenziale fattore di rischio per SUDEP, è necessaria un'attenta osservazione, anche cardiologica, dopo ogni crisi epilettica in presenza di rialzo degli enzimi di miocardionecrosi.





***Efficacia e sicurezza di perampanel carico orale nello stato epilettico post-anossico super-refrattario. Una serie di casi***

*S. Beretta<sup>1</sup>, G. Padovano<sup>1</sup>, A. Stabile<sup>1</sup>, A. Coppo<sup>2</sup>, G. Bogliun<sup>1</sup>, L. Avalli<sup>2</sup>, C. Ferrarese<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Epilessia UO Neurologia, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Monza*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Monza*

Lo stato epilettico non convulsivo (NCSE) super-refrattario si verifica in circa il 20-25% dei pazienti in coma con encefalopatia post-anossica dopo arresto cardiaco. In pazienti selezionati con indicatori prognostici multimodali favorevoli, una terapia antiepilettica/anestetica aggressiva può portare a un buon esito neurologico. L'efficacia di perampanel in questa popolazione di pazienti resta inesplorata.

Sono stati analizzati l'evoluzione dei pattern EEG, la disabilità neurologica a distanza di 3 mesi e gli effetti avversi in pazienti consecutivi con NCSE super-refrattario post-anossico trattati con carico orale di perampanel come terapia aggiuntiva.

Otto pazienti post-anossici (età media 52 anni) con NCSE super-refrattario sono stati trattati con perampanel (dose orale media iniziale 6 mg, range 6-12 mg). Tutti i pazienti sono stati monitorati con EEG continuo e hanno mostrato indicatori prognostici neurologici-neurofisiologici favorevoli. In 6 pazienti (75%), lo stato epilettico si è risolto entro 72 ore dalla somministrazione di perampanel, senza cambiamenti delle terapie concomitanti. L'esito neurologico a 3 mesi è stato ritorno alla normalità oppure disabilità neurologica minima in 4 pazienti (50%), stato di minima coscienza in 1 paziente (12.5%) e morte in 3 pazienti (37.5%). Non sono stati osservati effetti avversi di tipo cardiorespiratorio o cutaneo. Una colestasi reversibile, che non ha richiesto una terapia specifica, è stata osservata in cinque pazienti (62.5%).

Perampanel 6-12 mg carico orale appare una terapia efficace in pazienti selezionati con NCSE post-anossico super-refrattario. In questa popolazione di pazienti, i nostri dati suggeriscono il rischio di una colestasi reversibile indotta dal farmaco.



## ***Midazolam oromucosale nel trattamento delle crisi convulsive prolungate ad esordio acuto in età pediatrica***

*P. De Liso<sup>1,2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, R. Cusmai<sup>1</sup>, F. Antonucci<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università Sapienza, Roma*

In età pediatrica, le crisi convulsive di durata superiore ai 5 minuti rappresentano una condizione da trattare in urgenza. Il midazolam oromucosale è una delle opzioni terapeutiche di prima-linea approvata in Europa per il trattamento delle crisi convulsive prolungate ad esordio acuto (PACS) nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e 18 anni. Lo scopo di questo studio è di valutarne efficacia e tollerabilità e di compararle con quelle del diazepam rettale.

Sono stati inclusi tutti i pazienti in follow-up presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma ai quali è stato prescritto midazolam oromucosale nel periodo compreso tra Gennaio 2015 e Luglio 2016. E' stato quindi stilato un questionario da somministrare telefonicamente per valutare l'efficacia, la tollerabilità e la convenienza nella modalità di somministrazione del midazolam oromucosale nel trattamento delle PACS. Inoltre, nei casi in cui era stato utilizzato il diazepam rettale in precedenza, è stata comparata l'efficacia tra le due benzodiazepine.

Sono stati arruolati 293 pazienti (149 maschi), di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni (9±4,61 anni; mediana 9 anni) al momento della prescrizione del farmaco, con un periodo di follow-up di 16 mesi in media (16±5,24 mesi). La maggior parte di loro (98/203, 48%) presenta un'epilessia sintomatica ed al 90% (268/273) era stato prescritto il midazolam oromucosale per la prima volta. Verranno presentati i dati ricavati dall'intervista telefonica.

In età pediatrica, il midazolam oromucosale risulta essere ben tollerato e la sua efficacia nel trattamento delle PACS appare comparabile a quella del diazepam rettale. Inoltre emerge chiaramente come la modalità di somministrazione del farmaco sia più facilmente accettata.

### *Bibliografia*

*1. Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 1999; 353:623-26.*

*2. Lee D, Gladwell D, Batty AJ et al. The Cost Effectiveness of Licensed Oromucosal Midazolam for the Treatment of Children Experiencing Acute Epileptic Seizures: An Approach When Trial Evidence is Limited. Pediatr Drugs 2013; 15:151-62.*



## *Gestione delle crisi neonatali: l'esperienza italiana*

*D. Pruna<sup>4</sup>, R. Dilena<sup>1</sup>, P. De Liso<sup>2</sup>, M. Di Capua<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Neurofisiologia, Servizio di Epilettologia Pediatrica, Milano

<sup>2</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Roma

<sup>3</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Roma<sup>4</sup>Ospedale Universitario di Cagliari, Unità di Epilettologia, Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Cagliari

Nell'ambito delle crisi neonatali negli ultimi anni sono avvenuti numerosi cambiamenti come il crescente utilizzo del monitoraggio continuo EEG/CFM, maggiore precisione diagnostica eziologica e la disponibilità di nuovi antiepilettici, ma ancora mancano linee guida precise. Lo scopo di questo studio è di indagare le attitudini nella terapia e monitoraggio delle crisi neonatali.

A marzo 2016 e poi, in un secondo momento a Maggio 2016, è stata inviata a tutti i membri della Società Italiana di Neurologia Pediatrica (SINP) un'email d'intenti dello studio con un link ad questionario a risposta multipla online.

Il questionario è stato compilato da 24 specialisti che si occupano di crisi neonatali provenienti da 21 differenti centri (14/24 dal nord Italia). La maggior parte dei partecipanti indica il fenobarbital come prima scelta farmacologica, ma la percentuale varia molto in base all'eziologia (75% nelle crisi sintomatiche, 62.5% per l'epilessia strutturale, 50% per l'epilessia probabilmente genetica). Per la seconda scelta invece viene prediletta la fenitoina, ad eccezione delle forme probabilmente genetiche per le quali il 30% sceglie le vitamine. Per il monitoraggio l'EEG convenzionale continuo è la modalità più indicata (58%), il CFM è usato dal 38%.

Questo studio rappresenta il primo tentativo di indagare la modalità di gestione delle crisi neonatali in Italia, rispetto ad altre survey evidenzia l'influenza dell'eziologia sulle scelte e mostra l'eterogeneità di approccio dei singoli centri.

### *Bibliografia*

- Hellström-Westas L1, Boylan G, Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. Acta Paediatr. 2015 Feb;104(2):123-9.*
- Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. Pediatr Neurol. 2012 Feb;46(2):111-5. Acta Paediatr. 2015 Feb;104(2):123-9. doi: 10.1111/apa.12812. Epub 2014 Oct 22.*
- Bassan H1, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, Shiff Y. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. Pediatr Neurol. 2008 Jun;38(6):415-21. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants.*



***Sindrome da “ballooning” transitoria apicale del ventricolo sinistro (LVAB) indotta da crisi epilettiche: presentazione di un caso e revisione della letteratura***

*E. Fallica\*\* , E. Cesnik\*\* , S. Mazzoli\* , V. Govoni\* , E. Contaldi \* , V. Rispoli\* , C. Monetti\*\**

*\*\*Dipartimento Neuroscienze e Riabilitazione - UO Neurologia, AOU Arcispedale S. Anna di Ferrara*

*\*Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche Specialistiche - UO Clinica Neurologica, AOU Arcispedale S. Anna di Ferrara*

La sindrome da “ballooning” transitoria apicale del ventricolo sinistro (LVAB), meglio conosciuta come cardiomiopatia di Takotsubo (TTC), è una disfunzione acuta del ventricolo sinistro a coronarie indenni, completamente reversibile, associata a stress fisico o emozionale, correlata a iperstimolazione del miocardio conseguente a elevata concentrazione di catecolamine in soggetti geneticamente predisposti. All’ECG si osservano sopraslivellamento del tratto ST o inversione delle onde T sulle derivazioni precordiali con rialzo degli enzimi cardiaci. Numerose patologie neurologiche favoriscono la TTC: ESA, ictus cerebrali, patologie neurodegenerative, epilessia. Descriviamo un caso di LVAB indotto da crisi epilettiche.

Uomo di 78 anni affetto da cardiopatia fibrillante, con epilessia secondaria a pregresso ictus ischemico, ricoverato per grappolo di crisi focali in concomitante incidente stradale di minima entità. La TC encefalo risultava negativa per lesioni recenti, ECG e esami ematochimici nella norma.

Dopo alcune ore dal ricovero, si riscontrava ipotensione (90/50mmHg) e modesta iperdiaforesi, non precordialgia. Si effettuava ECG con ricontro di inversione delle onde T sulle derivazioni precordiali. All’ecocardiogramma rilievo di vasta ipocinesia dell’apice con FE 35% e rialzo degli enzimi cardiaci. La coronarografia mostrava “apical ballooning” e vasi indenni; successivamente il paziente recuperava gradualmente la disfunzione ventricolare.

Il caso presentato, compatibile con LVAB/TTC, sottolinea ancora una volta l’associazione tra epilessia e patologia cardiaca in presenza di fattori genetici predisponenti e eziopatogenetici favorenti. Nella pratica clinica è pertanto utile controllare i parametri vitali e l’ECG nelle prime ore dopo un evento critico maggiore, al fine di poter riconoscere per tempo quadri di TTC.



## ***Stato di male epilettico refrattario responsivo all'immunoterapia in paziente con esiti di paralisi cerebrale infantile***

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

*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione di Neurologia, Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

Lo stato di male refrattario rappresenta un'emergenza neurologica con risorse terapeutiche limitate. L'infusione di immunoglobuline e steroidi si sta rivelando un'interessante strategia terapeutica (1). Descriviamo il caso di una paziente portatrice di un'estesa cavità poroencefalica, che ha sviluppato uno stato di male refrattario trattato con infusione di immunoglobuline e steroidi.

Donna di 51 anni, con poroencefalia fronto-temporale sinistra ed epilessia farmaco-resistente dall'età infantile. Nel 2012 stato di male convulsivo responsivo a benzodiazepine. Nel 2016 ricovero per episodi subentranti di deviazione di sguardo verso destra, inibizione motoria all'arto superiore destro ed arresto del linguaggio. Riscontro EEG di stato di male focale sinistro, non responsivo a diazepam, fenitoina, midazolam e propofol, levetiracetam e lacosamide. Dopo due giorni avviato coma barbiturico, inefficace. Risposta a successivo ciclo di steroidi ed immunoglobuline per via endovenosa. Si escludevano patologie metaboliche, infettive od autoimmuni in atto. In tredicesima giornata risoluzione dello stato di male.

Steroidi ed immunoglobuline possono essere utili nella gestione dello stato di male refrattario non autoimmune.

Steroidi ed immunoglobuline agirebbero con effetto inibitorio non solo sulla risposta immunitaria adattiva. Tali molecole sarebbero in grado di modulare negativamente anche i meccanismi alla base dell'immunità innata (2), il cui ruolo nel sostegno all'attività epilettica continua si sta dimostrando significativo (3). Ulteriori studi sono comunque necessari per valutarne l'utilizzo.

### *Bibliografia*

- 1. Trinka E. et al. Pharmacotherapy for status epilepticus. Drugs (2015) 75: 1499-1521.*
- 2. Chen M. et al. Disease-modifying effect of intravenous immunoglobulin in an experimental model of epilepsy. Nature Scientific Reports (2017) 7: 40528.*
- 3. Vezzani A. et al. The role of inflammation in epileptogenesis. Neuropharmacology (2013) 69:16-24.*



## *Lacosamide nello stato epilettico dell'adulto: l'esperienza di Modena*

*G. Monti, G. Giovannini, L. Mirandola, S. Meletti*

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

Valutare efficacia e sicurezza di Lacosamide nel trattamento dello Stato Epilettico (SE).

Dalla casistica di pazienti adulti (> 14 anni) con diagnosi di SE che abbiamo raccolto in maniera prospettica nel periodo 2013 - febbraio 2017 presso l'Ospedale Civile di Modena, abbiamo estratto e analizzato separatamente tutti i casi trattati con Lacosamide.

Nel periodo in oggetto abbiamo individuato 306 pazienti con SE. Tra questi 32 (10.5%) sono stati trattati con Lacosamide, sia come trattamento di prima linea dopo la somministrazione di benzodiazepine, sia come trattamento di add-on dopo altri farmaci antiepilettici (FAE). Venti pazienti erano femmine (62.5%), età media 63 anni (range 18-98). Le eziologie più comuni erano: patologie cerebrovascolari (28%), tumori cerebrali (19%) e sepsi (15%); il 41% aveva una causa sintomatica acuta. Lacosamide è stata principalmente scelta come trattamento negli SE focali non convulsivi (NCSE, 28%), negli SE focali motori (FMSE, 28%) o nei FMSE che evolvevano in NCSE (25%). Lacosamide è stata utilizzata come seconda scelta nel trattamento degli SE definiti, dopo somministrazione di benzodiazepine e di un altro FAE in 18 pazienti (56%), in 6 pazienti (19%) come prima scelta immediatamente dopo le benzodiazepine e in altri 3 casi come prima linea. Lacosamide è stata somministrata come terapia endovenosa in bolo in 25 pazienti (78%) e la dose più frequentemente utilizzata è stata 200 mg. Gli SE interrotti dopo somministrazione di Lacosamide sono stati il 53% (17 casi). Nessuno ha presentato complicanze maggiori dopo la somministrazione del farmaco e la terapia cronica è stata ben tollerata.

Questi risultati, anche se estratti dall'esperienza di un unico centro e da una piccola coorte di pazienti, confermano l'efficacia e la sicurezza di Lacosamide nel trattamento dello SE definito o come terapia di add-on nei casi refrattari.

### *Bibliografia*

- 1. A randomized controlled trial of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus. Misra UK, Dubey D, Kalita J. Epilepsia. 2017 Feb 18*
- 2. The Safety and Effectiveness of Intravenous Lacosamide for Refractory Status Epilepticus in the Critically Ill. Newey CR1, Le NM2, Ahrens C3, Sahota P4, Hantus S5,6. Neurocrit Care. 2017 Apr;26(2):273-279.*



*40° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*MISCELLANEA*



## **Malattia di Creutzfeldt-Jakob o Stato Epilettico?**

*S. Calabrò<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1</sup>, M. Ascoli<sup>1</sup>, G. Ferrigno<sup>1</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

<sup>2</sup>Centro Regionale Epilessie, Ospedale "Bianchi – Melacrino – Morelli", Reggio Calabria

La diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) all'esordio può essere complicata dalla comparsa di uno stato epilettico.

Caso 1: uomo di 62 anni con pregresso linfoma di Hodgkin, da tre settimane disorientamento con allucinazioni visive ed episodi di perdita di coscienza, deviazione di sguardo e capo verso destra, "scatti" agli arti superiori. L'EEG evidenziava punte-onda diffuse, subcontinue, suggestive di stato epilettico non convulsivo; la somministrazione di midazolam determinava marcata riduzione delle sole anomalie EEG. Veniva quindi sospettata un'encefalopatia autoimmune e praticato metilprednisolone ev, senza beneficio. La RMN evidenziava iperintensità (DWI-FLAIR) dei gangli della base bilateralmente. L'analisi genetica confermava la diagnosi di CJD.

Caso 2: uomo di 64 anni, da sei settimane "offuscamento del visus" e disorientamento. In seguito, insorgenza di clonie subcontinue all'arto superiore sinistro associate ad evidenti anomalie parossistiche EEG critiche senza periodismo intercritico. La RMN evidenziava iperintensità (DWI-FLAIR) dei giri corticali temporo-occipito-parietali di destra e interpretata come conseguente allo stato epilettico. Una politerapia antiepilettica, associata a metilprednisolone e immunoglobuline ev, non sortiva beneficio. Per tale motivo, l'EEG era sottoposto ad analisi con ad hoc deep learning machine (DLM)<sup>1</sup> che indicava una CJD, successivamente confermata geneticamente. Nelle successive tre settimane, il quadro clinico peggiorava e l'EEG evidenziava il caratteristico periodismo.

L'esordio di una CJD può mimare uno stato di male (non convulsivo) e, viceversa, uno stato di male (focale) può mascherare l'esordio di una CJD. Un'attenta valutazione RMN o un'analisi EEG con ad hoc DLM sono utili per un corretto orientamento diagnostico.

### *Bibliografia*

1. Morabito FC et al. (2016) "Deep Learning Representation from Electroencephalography of Early-Stage Creutzfeldt-Jakob Disease and Features for Differentiation from Rapidly Progressive Dementia". *Int J Neural Syst.* 2016 May 3:1650039.





***Impatto dell'epilessia sulla qualità di vita: confronto tra pazienti con epilessia secondaria a neoplasia cerebrale e non***

*A. Maialetti<sup>1</sup>, A. Zarabla<sup>1</sup>, D. Giannarelli<sup>2</sup>, M. Maschio<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, UOSD Neurologia, Roma*

*<sup>2</sup>Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Unità di Biostatistica, Roma*

Dati di letteratura indicano che la malattia epilessia appare incidere sulla qualità di vita (QOL) sia dei pazienti con epilessia secondaria a neoplasia cerebrale (EPIT) che non (EPI); fin'ora non è mai stato effettuato un confronto per valutare se l'epilessia incida in maniera diversa sui 2 gruppi di pazienti. Abbiamo pertanto condotto uno studio retrospettivo analizzando i dati ottenuti al primo accesso presso il Centro epilessia IRE.

Sono stati ricavati i seguenti parametri: motivo dell'ingresso, tipo e numero di crisi nel mese precedente, tipo e numero di farmaci antiepilettici all'ingresso, autonomia funzionale (KPS, Barthel Index), test di Qualità di vita nell'epilessia (QOLIE 31-P) e nelle neoplasie (EORTC-QLQ C30), test degli effetti collaterali dei farmaci (Adverse event Profile).

Sono state esaminate le cartelle di 165 pazienti: 134 con EPIT (età media: 48 anni, 75 maschi e 59 femmine), 31 con EPI (età media: 44 anni, 13 maschi, 18 femmine).

Sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nel: motivo ingresso al Centro ( $p > 0.0001$ ), tipo di crisi (parziali semplici  $>$  EPIT; parziali complesse  $>$  EPI;  $p > 0.0001$ ) numero crisi ( $>$  EPIT;  $p > 0.0001$ ), numero farmaci antiepilettici ( $>$  EPIT,  $p = 0.007$ ). Non differenze significative nelle risposte ai test QOLIE, EORTC, AEP. I punteggi delle variabili del distress sono risultati elevati in entrambi i gruppi, in tutte le aree esplorate.

I dati preliminari dello studio suggeriscono che l'epilessia incide allo stesso modo sulla vita dei pazienti aumentando i livelli di distress, indipendentemente dalla presenza o meno della malattia neoplastica.

***Bibliografia***

- 1. Maschio M, Newton HB. Brain Tumor-Related Epilepsy: Introduction and Overview. In: Newton HB and Maschio M. ed. Epilepsy and Brain Tumors 1st ed. UK:Elsevier, 2015:1-8.*
- 2. Piazzini A, Beghi E, Turner K, Ferraroni M. LICE Quality of life Group. Health-related Quality of life in epilepsy: findings obtained with a new Italian Instrument. Epilepsy and behav. 2008; 13:119-126.*



## **Conoscere l'Epilessia: raccontare la patologia a bambini con disabilità intellettiva**

C. Semeraro<sup>2</sup>, A. Leo<sup>1</sup>, T. de Francesco<sup>3</sup>, S. Bianco<sup>3</sup>, V. Ciccarese<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Medico Specialistico e di Riabilitazione "Istituto Santa Chiara", Roma, Scuola di Specializzazione in Psicoterapia Cognitivo-Neuropsicologica, Roma, Lecce

<sup>2</sup>Università degli Studi di Bari, Dipartimento di Scienze della Formazione, Psicologia, Comunicazione, Bari

<sup>3</sup>Presidio di Riabilitazione Funzionale "Istituto Santa Chiara", Presidio di Riabilitazione Funzionale "Istituto Santa Chiara", Lecce

<sup>4</sup>Presidio di Riabilitazione Funzionale "Istituto Santa Chiara", Scuola di Specializzazione in Psicoterapia Cognitivo-Comportamentale "Istituto Santa Chiara", Lecce

L'epilessia colpisce più di 70 milioni di persone nel mondo con una varietà di forme, modelli e gravità (Singh, 2016). È noto altresì lo stigma legato a tale patologia sia per chi ne è affetto che per gli astanti (Sanjeev, 2011). Per tali motivi la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha realizzato una campagna di informazione nelle scuole allo scopo di ridurre lo stigma (che porta il bambino epilettico a isolamento e a stati di ansia e depressione).

Lo studio ha coinvolto 6 pazienti (età media 14,6 anni) con disturbi del neurosviluppo che effettuano attività riabilitative di gruppo e nei quali è presente un soggetto con epilessia. In considerazione dell'importanza del tema proposto si intende verificare l'efficacia di un training di potenziamento sull'acquisizione di conoscenze specifiche, attraverso la somministrazione di un questionario costruito ad hoc (in riferimento alla Storia di Sara e le Sbiruline di Emily) che indagherà conoscenza della malattia, dei sintomi e delle strategie di intervento.

Sui dati raccolti sono state condotte delle analisi qualitative e quantitative delle frequenze di risposta: la fase pre-training è caratterizzata da assenza di conoscenza dell'argomento (M=1 (0)); nella fase post-training si evidenzia un incremento dei principi fondamentali e delle strategie efficaci legati al disturbo (M=2.9 (1.0)). In particolare in riferimento alla dimensione conoscenza della malattia (M=3.33 (0.81)) e strategie di intervento (M=3.83 (1.32)) si registrano i maggiori progressi.

Tutto ciò ha, inoltre, consentito l'estensione dei benefici dell'intervento proposto al contesto sociale con riduzione delle credenze stereotipiche e incremento dei comportamenti prosociali.

### **Bibliografia**

1. Singh A, Trevick S. *The Epidemiology of Global Epilepsy*. *Neurol Clin* 2016.

2. Bellini I, Policardo L, Zaccara G, Palumbo P, Rosati E, Torre E, Francesconi P. *Identification of prevalent patients with epilepsy using administrative data: the Tuscany experience*. *Neurol Clin* 2017.

3. Thomas, S. V., & Nair, A. (2011). *Confronting the stigma of epilepsy*. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3), 158–163.

4. Sara e le sbiruline di Emily. Rachele Giacalone, Norina Wendy Di Blasio. 2012.



## ***Lo stigma dell'epilessia dal punto di vista dei pazienti epilettici e delle persone della comunità***

*M. Tombini, G. Assenza, F. Assenza, L. Ricci, J. Lanzone, M. Ulivi, V. Di Lazzaro*

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

Lo scopo è stato quello di valutare lo stigma legato all'epilessia dal punto di vista sia dei pazienti epilettici, che delle persone della comunità. Inoltre, è stato analizzato l'impatto dello stigma percepito sull'umore e sulla qualità della vita dei pazienti.

Sono stati arruolati 53 pazienti con epilessia (PE) e 205 soggetti non epilettici (SNE). I PE e i SNE hanno completato la Scala dello Stigma dell'Epilessia (SSE), questionario di 24 item per la valutazione della percezione dello stigma. Inoltre, i PE hanno compilato i questionari QUOLIE-31 (Q31) e Beck Depression Inventory-2 (BDI-2) per la valutazione della qualità della vita e dei sintomi depressivi. I risultati della SSE sono stati correlati con le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi, così come con i punteggi del Q31 e BDI-2 nei PE.

I punteggi della SSE erano significativamente più alti nei SNE rispetto ai PE. Il 50% dei PE hanno espresso una sensazione di stigmatizzazione (molto elevata in 8%). I punteggi SSE nei PE sono risultati correlati con i sintomi depressivi, e lo stigma percepito ha mostrato un impatto significativamente negativo sul punteggio complessivo e sulle sottoscale del Q31.

Il nostro studio ha evidenziato livelli più elevati della percezione dello stigma nei SNE rispetto ai PE. Le persone con epilessia ancora sperimentano sentimenti di elevata stigmatizzazione, correlati con sintomi depressivi e punteggi più bassi della qualità della vita. Infine, tutti gli aspetti della qualità della vita dei PE sono influenzati negativamente dalla gravità dello stigma percepito.



## ***LICE Triveneto: Survey sulla Transizione in Epilessia***

*M. Vecchi, H. Ausserer, G. Cricchiutti e F. Ranzato per i Soci di LICE Sezione Veneto, Friuli Venezia Giulia e Trentino Alto Adige*

La transizione (TR) è un complesso passaggio del paziente da una struttura pediatrica ad una dell'adulto. E' stato condotto sondaggio da parte di LICE Triveneto sulla TR per comprendere come viene intesa ed attuata, al fine di elaborare strategie assistenziali condivise.

Questionario ai soci LICE e altri specialisti operanti nelle sezioni Triveneto. Nel questionario veniva chiesto: - cosa si intendesse per TR; - quale metodologia venisse ritenuta fondamentale per la sua realizzazione (telefonata, lettera –LET-, ambulatorio congiunto –AMBc-) e quale fosse realmente attuata; - il tempo dedicato alla TR; - età del paziente alla quale iniziare a parlarne e a quale età di fatto avvenisse; -quali le informazioni indispensabili per la condivisione tra medici (diagnosi, storia epilettologica e farmacologica, aspetti sociali, comorbidità).

Su 40 questionari ricevuti la LET (30%) o l'AMBc (27,5%) vengono indicati come metodi fondamentali; la LET è invece la modalità più frequentemente utilizzata (50%). Solo 5 utilizzano un AMBc. Il tempo dedicato in un mese alla TR è < a 1 ora nel 38% dei casi, tra 1 e 5 ore nel 43%, >5 ore nell'8%. L'età media in cui si inizia a parlare di TR al paziente è 16 anni (DV ± 1,88); l'età a cui avviene il passaggio è 18 anni (DV ± 1,65).

Dall'analisi dei dati si conferma che la TR in epilessia è un processo complesso; deve tener conto di diversi fattori (età, complessità paziente, risorse locali) e richiede per la sua realizzazione tempo e modalità condivisibili tra i diversi centri.

### *Bibliografia*

- 1. Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H et al. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. Epilepsy Behav. 2017 Feb 27. In press*
- 2. Rajendran S, Iyer A. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care. Adolesc Health Med Ther. 2016 Jun 27;7:77-87*