

**Riunione Policentrica in
Epilettologia
Roma, 24-25 Gennaio 2013**

**Aula Magna del Rettorato
Sapienza Università di Roma**

**PROGRAMMA SCIENTIFICO
E
LIBRO DEGLI ABSTRACT**



Comitato Scientifico ed Organizzatore

Anna Teresa Giallonardo
annateresa.giallonardo@uniroma1.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Federico Vigevano
federico.vigevano@opbg.net

Sede

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

Segreteria Organizzativa



PTS CONGRESSI
SEGRETERIA LICE
Via Nizza 45, 00198 Roma
Tel. 06 85 35 55 90
Fax 06 85 35 60 60
www.ptsroma.it/poli2013
Segreteria.Lice@ptsroma.it



Giovedì 24 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

10:00 – 12:20 Genetica delle Epilessie: Famiglie, Gemelli e Aggiornamento delle ricerche in corso

Coordinatori: *A. Bianchi – P. Striano*

10:00 – 10:40 Sessione Famiglie e Gemelli con Epilessia

Gemelli monozigoti discordanti per EGI

S. Cossu, F. Madeddu, M.C. Serci, M. Lai, M. Scioni, D. Pruna (Cagliari)

Encefalopatia non lesionale ed epilessia early onset associata con familiarità per crisi benigne nel primo anno di vita

E. Cattaneo, L. Spaccini, A. Peron, D. Mei, R. Guerrini, M. Mastrangelo (Milano, Firenze)

Nuova eterozigosi composta per la mutazione c132-134del e per l'espansione della sequenza ripetuta del promotore del gene CSTB in una famiglia con epilessia mioclonica progressiva tipo I

G. Assenza, C. Benvenega, E. Gennaro, C. Campana, M. Tombini (Roma, Genova)

Famiglia con epilessia generalizzata

E. Freri, L. Canafoglia, F. Ragona, I. De Giorgi, S. Franceschetti, T. Granata (Milano)



Gemelli monozigoti discordanti per EGI

S. Cossu, F. Madeddu, M.C. Serci, M. Lai, M. Scioni, D. Pruna

Unità di Epilettologia, Clinica di NPI, AOU Cagliari

Diego: paziente di 15 anni nato da gravidanza gemellare normodecorsa. Nato a termine con TC. Non sofferenza pre- peri- e post-natale. Sviluppo psicomotorio normale.

Familiarità per Epilessia: una cugina prima del padre avrebbe avuto un'epilessia insorta intorno ai 30-35 anni di cui non abbiamo ulteriori informazioni, per parte materna ci sarebbe un nipote con CF.

Giunge in urgenza inviato dal Pronto Soccorso in seguito alla comparsa di due episodi verificatisi in sonno (uno alle 5 del mattino e uno alle 17 del giorno 11/12/09) con le seguenti caratteristiche: respiro stertoroso seguito da apnea e ipertono generalizzato, poi flessione degli arti superiori con scosse cloniche generalizzate, trisma e scialorrea associati a perdita di contatto. Gli episodi sono durati circa 2-3 minuti ciascuno e in seguito il ragazzo ha presentato sonno post-critico. Approfondendo l'anamnesi è emerso che il paziente aveva presentato nel corso dell'anno precedente 3-4 episodi in sonno di "stridore laringeo e crisi di apnea in sonno" per cui al ragazzo era stata fatta diagnosi di Esofagite da reflusso e prescritta terapia con Gaviscon.

Viene ricoverato presso il reparto di NPI di Cagliari e vengono effettuati i seguenti esami:

EO Neurologico: normale;

EEG in veglia e sonno: anomalie epilettiformi bifrontali in veglia e sonno.

RM encefalo: normale

Viene effettuato EEG in sonno anche al fratello gemello di Diego, Mirko (che non ha mai avuto episodi critici), che ha evidenziato la presenza di un theta aguzzo bi frontale ritmico in IPN con rari elementi tipo onda aguzza-onda lenta.

A Diego viene posta diagnosi di Epilessia Generalizzata Idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate in sonno. Iniziata terapia con VPA, scomparsa degli episodi critici e normalizzazione del tracciato. Dopo circa due anni è stata progressivamente sospesa la terapia farmacologica.

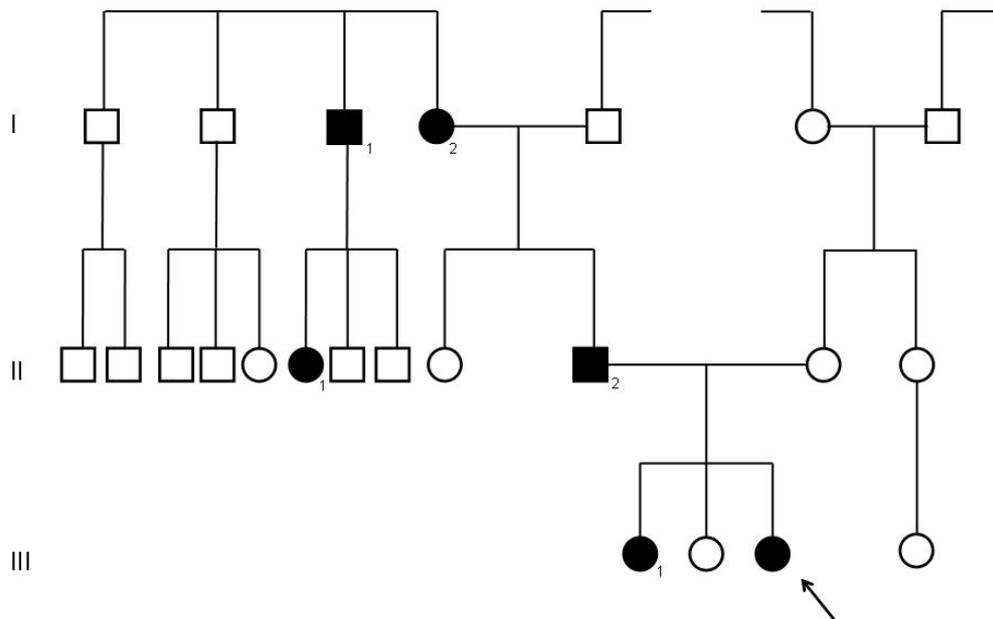
Encefalopatia non lesionale ed epilessia early onset associata con familiarità per crisi benigne nel primo anno di vita

E. Cattaneo¹, L. Spaccini², A. Peron¹, D. Mei³, R. Guerrini³, M. Mastrangelo¹

¹ Neurologia Pediatrica e ² Genetica Medica - Ospedale dei Bambini V. Buzzi, AO ICP, Milano

³ Dipartimento neurosensoriale, AOU A. Meyer, Firenze

Albero genealogico



III₁ sorella di anni 6: due crisi di natura epilettica all'età di 13 mesi. Crisi in assenza di febbre con ipertono, cianosi periorale e revulsione dei globi oculari. Posta in terapia con fenobarbital per 2 anni. Attualmente in buona salute.

II₂ padre: episodi critici (movimenti della bocca) interpretati come crisi di natura epilettica all'età di 5 mesi. Terapia con fenobarbital per 5 anni (al tentativo di sospenderla comparsa di crisi generalizzate). Attualmente in buona salute.

I₂ nonna paterna: una crisi di verosimile natura epilettica all'età di 8 mesi.

I₁ – II₁ fratello della nonna: episodio di natura epilettica dubbio ad età imprecisata. La figlia di quest'ultimo due crisi epilettiche all'età di 8 mesi. In terapia con fenobarbital per 1 anno.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Presentiamo il caso di una bimba nata il 16.07.2012 a Tirana (Albania) e giunta alla nostra osservazione all'età di 4 mesi in seguito alla comparsa di frequenti episodi (7-8/die), caratterizzati da movimenti afinalistici degli arti superiori e movimenti di protrusione della lingua che si verificano 30 minuti circa dopo l'addormentamento.

L'anamnesi familiare è suggestiva per la presenza di una forma di epilessia geneticamente determinata (vd albero). Non sono presenti altre patologie di interesse genetico.

Gravidanza decorsa regolarmente sino alla 32^a sett eg quando per minaccia di parto prematuro la donna ha proseguito la gravidanza a riposo. Le ecografie prenatali sono risultate nella norma per crescita e morfologia fetale. La bimba è nata a termine da parto eutocico. I parametri auxologici alla nascita erano nella norma.

Alla nascita riscontro di importante ipotonia assiale e difficoltà alla suzione. L'accrescimento staturo-ponderale è stato tuttavia costante e regolare.

In Albania: a 3 mesi episodi pluriquotidiani (ogni 30-60 minuti) caratterizzati da sospensione del contatto, mioclonie palpebrali e delle labbra della durata di 15-30 secondi. EEG nella norma ma inizia comunque PB senza beneficio e successivamente LEV.

Compaiono poi nuovi episodi che avvengono solitamente 30 minuti circa dopo l'addormentamento, caratterizzati da risveglio, coscienza conservata, movimenti afinalistici degli arti superiori e movimenti di protrusione della lingua. Questi episodi hanno una durata di 20-60 secondi ed una frequenza quotidiana (sia nel sonno diurno che notturno) e sono seguiti da pianto.

EEG, ecografia addome, visita oculistica nella norma. Aminoacidi plasmatici ed urinari e acidi organici nella norma.

In Italia: a 4 mesi e 5 giorni giunge alla nostra osservazione: ritardo neuromotorio globale: scarso sorriso sociale; pianto lamentoso; scarso aggancio visivo; scarso controllo del capo e del tronco; motilità spontanea ridotta; lievi dismorfismi del volto con costrizione bitemporale, filtro e labbro superiore prominenti.

Si osserva (video EEG protratto) la natura non epilettica degli eventi riferiti dalla madre (la mamma durante la registrazione riferisce la presenza di movimenti irregolari parossistici, interpretati come crisi epilettiche, che in realtà non hanno nessun corrispettivo elettrico). Risonanza encefalo non significativa. All'EEG eccesso di attività lenta posteriore, in assenza di anomalie epilettiformi.

Sulla base dei dati elettroclinici si documenta una condizione di encefalopatia non lesionale, ad esordio precoce, con crisi epilettiche e manifestazioni parossistiche non epilettiche, in una famiglia nella quale sono presenti, su 3 generazioni, crisi isolate nel primo anno di vita con evoluzione del tutto favorevole.

Nell'ambito di un progetto di ricerca abbiamo potuto avviare l'analisi genetica mediante l'utilizzo di una piattaforma di target sequencing (*KCNQ2*, *KCNQ3*, *PRRT2*, *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *ATP1A2*, *STXBP1*, *CDKL5*, *PCDH19*, *STXBP1*, *STK9*).

Si pone invece la discussione su quali indagini programmare e in che ordine in una condizione di diagnostica "abituale".

Nuova eterozigosi composta per la mutazione c132-134del e per l'espansione della sequenza ripetuta del promotore del gene CSTB in una famiglia con epilessia mioclonica progressiva tipo I

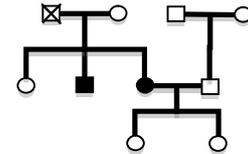
G. Assenza¹, C. Benvenga¹, E. Gennaro², C. Campana¹, M. Tombini¹

Neurologia Clinica, Università Campus Biomedico di Roma

Laboratorio di Genetica Umana, Dip.to area delle scienze genetiche e IBMDR, E.O. Ospedali Galliera, Genova

Descriviamo una famiglia composta di tre fratelli, di cui un uomo (49 anni) e una donna (53 anni) affetti da epilessia mioclonica progressiva.

Una sorella (51 anni), i genitori (madre 73 anni, padre deceduto) e le figlie della donna affetta (23 e 18 anni), non affette da epilessia.



La manifestazione della sindrome epilettica sembra collimare con le caratteristiche della malattia di Unverricht-Lundborg per età di esordio (12 anni per lui, 13 anni per lei), semeiologia delle crisi (miocloniche e tonico-clonico generalizzate per entrambi; la sorella anche dubbi episodi a tipo assenza), comorbidità psichiatrica depressiva (entrambi) e lievi deficit neuropsicologici (lui sfumati deficit di memoria a breve termine, lei lievi deficit attentivi), quadro di neuroimaging negativo. I due fratelli affetti si differenziano per la maggiore gravità del quadro neurologico ed epilettologico del maschio. La sorella, insegnante in pensione, assume valproato e fenobarbitale con i quali non ha più crisi generalizzate da oltre 20 anni, ma solo rarissime mioclonie al risveglio. Il suo esame obiettivo neurologico è negativo. Il fratello, ricercatore universitario, presenta invece rallentamento ideo-motorio, eloquio disartrico, nistagmo esauribile nella lateralità di sguardo bilateralmente, mioclono negativo prevalente sui muscoli estensori del carpo bilateralmente, lieve adiadococinesia dell'estremità superiore destra, atassia della marcia con lateropulsione. Non utilizza la sedia a rotelle. Presenta crisi tonico-cloniche generalizzate a frequenza mensile e miocloniche plurisettimanali in corso di terapia con valproato, levetiracetam, primidone, topiramato, clonazepam, lorazepam.

Nei tre fratelli è stata eseguita la ricerca dell'espansione della sequenza ripetuta CCC CGC CCC GCG nel promotore del gene della Cistatina B (CSTB), mediante amplificazione con oligonucleotidi fluorescenti e separazione di frammenti su 3130xl Applied Biosystem, che ha evidenziato, in ambedue i fratelli affetti, due alleli rispettivamente di 3 e 35 ripetizioni del dodecamero CCC CGC CCC GCG. Allora è stato eseguito il sequenziamento diretto del gene per la ricerca di mutazioni nella porzione codificante del gene CSTB, che ha riscontrato, in entrambi i pazienti affetti, la presenza di eterozigosi della delezione di tre nucleotidi nell'esone 2 del gene in posizione 132-134 della sequenza codificante (c.132-134-del). Tale mutazione determina la perdita di due residui aminoacidici e l'inserzione di un'Asparagina in posizione 44 (p.Lys44_Ser45delinsAsn). Entrambe le mutazioni sono risultate assenti nella sorella non affetta. I due fratelli affetti da epilessia sono pertanto portatori di una eterozigosi composta per la mutazione c132-134del e per l'espansione della sequenza ripetuta del promotore del gene CSTB, mai precedentemente descritta. La storia clinica dei pazienti mostra come tale tipo di eterozigosi composta risulti in un fenotipo clinico lieve seppur nettamente differente in quanto a gravità tra il fratello e la sorella affetti.

Famiglia con epilessia generalizzata

E. Freri, L. Canafoglia^, F. Ragona*, I. De Giorgi*, S. Franceschetti^, T. Granata**

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

^UO Neurofisiologia Clinica-Fondazione Istituto Nazionale Neurologico “C. Besta”-Milano

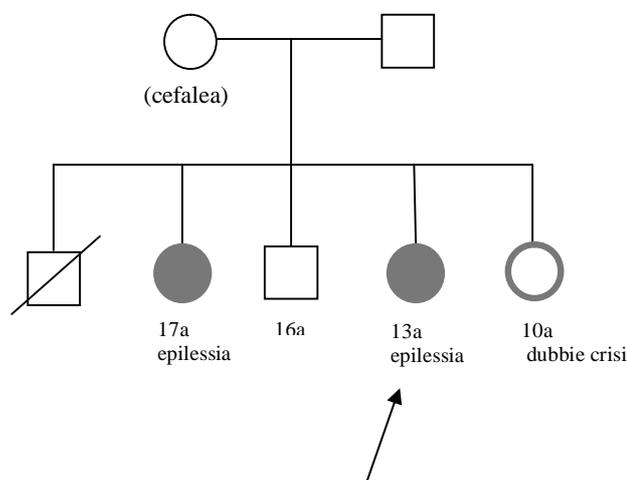
Presentiamo una famiglia in cui la probanda (età attuale 13anni) è giunta alla nostra osservazione per cefalea e la comparsa dall'età di 7anni di episodi caratterizzati da ripetuti “ammiccamenti palpebrali”. Genitori sani non consanguinei. Anamnesi fisiologica muta. EOG ed EN normali, livello intellettuale adeguato all'età. L'EEG dimostrava la presenza di anomalie epilettiformi intercriche a proiezione diffusa. In coincidenza con le scariche di anomalie epilettiformi la paziente presentava mioclonie palpebrali ripetute e le scariche critiche erano indotte dalla chiusura degli occhi, configurando un quadro di epilessia a tipo “eyelid myoclonia”. Veniva iniziato trattamento con VPA ad elevato dosaggio con efficacia.

La sorella maggiore (età attuale 17anni), in marzo u.s., in benessere, ha presentato una crisi convulsiva in veglia dopo privazione in sonno. Obiettività neurologica e livello intellettuale normali. EEG: tracciato ben organizzato, scariche di punta onda a proiezione bilaterale e sincrona di durata tra i 7 e 17sec. associate a modificazioni comportamentali (cambiamento espressione del viso, mancata risposta al marker sonoro). Introdotto VPA con efficacia.

La sorella minore (età attuale 10 anni) ha presentato, in febbraio 2012, in corso di iperpiressia (peritonite acuta con sepsi) 3 episodi parossistici descritti come caratterizzati da stato confusionale (era disorientata, non riconosceva i genitori) di durata prolungata (5- 10'), di non chiarita natura. EEG (presso il nostro Istituto-3 mesi dopo-in benessere) normale in veglia e sonno. Obiettività neurologica normale. Non assume terapia antiepilettica.

Le pazienti hanno un fratello sano e uno (il primogenito) deceduto per incidente stradale. Nel restante gentilizio negata familiarità per epilessia o CF.

Si presenta il caso alla Commissione Genetica per eventuale indagine genetica alla famiglia. Prelevato DNA a tutti i componenti della famiglia.





10:40 – 12:20

Sessione Aggiornamenti studi in corso

Aggiornamento studio di epigenetica sui gemelli discordanti

M. Guadagni, A. Bianchi, P. Striano, A. Gambardella

Neuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte: un nuovo strumento per lo studio delle epilessie genetiche

F. Zara, F. Fruscione, F. Benfenati

Studi collaborativi internazionali: Epilessie generalizzate idiopatiche e Farmacogenomica della farmacoresistenza

F. Zara, P. Striano, C. Marini, A. Gambardella, E. Perucca

Aggiornamento della ricerca sulle mutazioni dei canali HCN nelle epilessie idiopatiche

J.C. DiFrancesco, A. Barbuti, R. Milanese, L. Canafoglia, S. Franceschetti

Esclusione di un ruolo del gene Cistatina B nella epilessia mioclonica giovanile

A. Gambardella

Aggiornamento gruppo di studio sulle epilessie temporali idiopatiche

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

Aggiornamento gruppo di studio sulle epilessie miocloniche progressive

S. Franceschetti, L. Canafoglia, R. Michelucci, F. Zara e gruppo collaborativi LICE

Aggiornamento gruppo di studio genetico sulla morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP)

A. La Neve, A. Oliva, S. Partemi, P. Striano, C.A. Tassinari, e gruppo collaborativo LICE

Identificazione di nuovi geni responsabili dell'epilessia frontale notturna : Studio clinico e genetico di famiglie italiane negative per mutazioni dei geni codificanti i recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina

F. Bisulli, L. Licchetta, C. Marini, A. Gambardella, M. Seri, T. Pippucci, R. Guerrini, P. Tinuper

Proposta di studio su epilessia e sindrome di Menkes

L. Giordano



12:20 – 13:30 **Casi Sottocommissione Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche**

Coordinatore: *M. Elia*

Una epilessia variabile eta'-dipendente in una rara forma di disabilita' intellettuale X-Linked

A. Peron, L. Spaccini, E. Cattaneo, S.M. Bova, M. Mastrangelo (Milano)

Encefalopatia epilettica in paziente con trisomia 18

C. Sueri, M. Elia, V. Sofia, L. Giuliano, I. Pappalardo (Catania, Troina)

Paziente con epilessia farmacoresistente e lipomatosi encefalocranocutanea (ECCL)

F. Madeddu, S. Cossu, M.C. Serci, M. Lai, M. Scioni, D. Pruna (Cagliari)

Epilessia e Sindrome di Williams-Beuren: presentazione di un caso

A. Montagnini, F. Beccaria, B. Frassine, R. Monni, G. Capovilla (Mantova)

Duplicazione del 16p13.2 associata a epilessia generalizzata idiopatica

M. Trivisano, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, L.M. Specchio (Foggia)

Trisomia 12p e monosomia 4p: caratteristiche elettrocliniche e follow-up

C. Zanus, P. Costa, D.G. Benussi, V. Pecile, M. Carrozzi (Trieste)

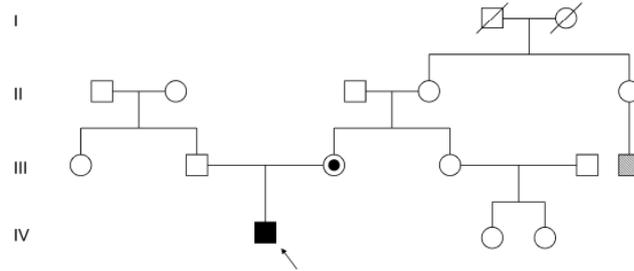
Epilessia assenze del bambino in dup1q21.1

E. Osanni, A. Volzone, S. Negrin, P. Bonanni (Conegliano Veneto)

una epilessia variabile età'-dipendente in una rara forma di disabilità intellettuale X-Linked

A. Peron¹, L. Spaccini², E. Cattaneo¹, S.M. Bova¹, M. Mastrangelo¹

¹ Neurologia Pediatrica e ² Genetica Medica - Ospedale dei Bambini V. Buzzi, AO ICP, Milano



Descriviamo il caso di un bambino di 11 anni con epilessia esordita a 13 mesi, evoluta nel corso degli anni ed associata a ritardo neurocognitivo, con follow-up clinico-epilettologico dall'esordio ad oggi.

Il paziente è unicogenito di genitori non consanguinei (gravidanza normodecorsa, nato a termine da parto eutocico). Le ecografie prenatali avevano documentato un rene a ferro di cavallo. Alla nascita ipotonico, iporeattivo con difficoltà di suzione. Ritardo dello sviluppo psicomotorio dai primi mesi di vita. A 13 mesi venivano notati movimenti rapidi di lateralizzazione dei globi oculari, con esordio immediatamente dopo di S. di West con spasmi e crisi focali motorie (oculari), pluriquotidiane, isolate o in grappoli: all'EEG ipsaritmia atipica. Le crisi sono state controllate con ACTH e Dintoina seguiti da Clobazam e Fenobarbital, sospesi all'età di due anni. All'età di 6 anni si è assistito a ricomparsa di crisi focali motorie prevalentemente cloniche, emilateralizzate con tendenza alla generalizzazione, a frequenza plurimensile – poi comparsa di mioclono, positivo e negativo, associato ad una diffusione bilaterale delle anomalie focali. L'epilessia è farmacoresistente (Levetiracetam, Etosuccimide, Clobazam). Il ritardo cognitivo è moderato-grave (QI=41). La compromissione neurologica è di tipo prevalentemente atassico.

La valutazione genetica effettuata a 10 anni ha evidenziato: corporatura esile con massa muscolare diminuita, osteoporosi, cifoscoliosi, dimorfismi del volto, alluci lunghi, e voce nasale. Sulla base di tali riscontri è stato posto il sospetto di sindrome di Snyder-Robinson e l'analisi molecolare del gene *SMS* (Xp22.11) ha evidenziato una mutazione nonsense (c.200G>A, p.G67X), confermando l'ipotesi diagnostica.

Ad oggi sono stati descritti 16 pazienti con questa sindrome. L'epilessia è presente in circa il 70% dei casi, ma una precisa caratterizzazione sia del tipo di crisi sia del tipo di epilessia non è ancora ben definita.

Questo caso sembra suggerire che le crisi miocloniche possano rappresentare una caratteristica ricorrente della sindrome, mentre il tipo di epilessia appare più variabile in funzione dell'età.



Encefalopatia epilettica in paziente con trisomia 18

C. Sueri, M. Elia, V. Sofia, L. Giuliano, I. Pappalardo*

Dipartimento "G. F. Ingrassia", Sez. Neuroscienze - Università degli Studi di Catania, Catania

**UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Troina (EN)*

Riportiamo il caso di una bambina con diagnosi neonatale di trisomia 18, giunta alla nostra osservazione all'età di 4 anni e 11 mesi per la presenza di crisi epilettiche farmacoresistenti che hanno mostrato parziale risposta alla terapia steroidea.

La piccola, secondogenita di non consanguinei, è nata pretermine (39ma settimana) dopo gravidanza decorsa con minacce d'aborto, presentandosi piccola per l'età gestazionale e con segni di sofferenza neonatale. Dall'età di 2 mesi ha iniziato a manifestare crisi epilettiche polimorfe in veglia e in sonno, prevalentemente di tipo tonico, talora associate a clonie, vomito e marezzeria della cute. Tali manifestazioni erano resistenti al trattamento con acido valproico ed etosuccimide.

All'epoca della nostra osservazione, la bambina presentava episodi di revulsione dei globi oculari e abduzione degli arti, che si verificavano in clusters pluriquotidiani. Clinicamente mostrava ritardo mentale profondo, microcefalia, dimorfismi cranio-facciali e agli arti, ipotonia assiale con ipertono agli arti inferiori e riflessi rotulei iperevocabili. Tale quadro neurologico si associava ad un lieve difetto del setto interventricolare. La registrazione EEG effettuata all'ingresso mostrava un'attività di base lenta, scarsamente reagente e numerose anomalie a tipo punta e punta-onda lenta, in bouffees o singolarmente, meglio evidenziabili sulle regioni parieto-occipitali e temporo-occipitali bilateralmente. Durante il ricovero è stata iniziata terapia con idrocortisone per via orale (60 mg/die), che ha determinato una drastica riduzione della frequenza delle crisi (da circa 30 a 2-3 episodi al giorno) e una marcata riduzione delle anomalie parossistiche elettroencefalografiche, soprattutto in veglia. La bambina appariva, inoltre, più reattiva e meno sonnolenta nell'arco della giornata. In seguito, con la graduale sospensione dell'idrocortisone e l'introduzione in terapia del levetiracetam in associazione con l'acido valproico, si è osservato un discreto deterioramento del quadro elettroclinico.

Il caso riportato si aggiunge ai pochi presenti in letteratura riguardanti l'associazione di epilessia e aberrazioni del cromosoma 18. Tali descrizioni, peraltro, sono relative principalmente alla "18q deletion syndrome" e alla tetrasomia 18. Mancano, tuttora, dati relativi alla frequenza e al quadro elettroclinico dell'encefalopatia epilettica correlata a trisomia 18, data anche la rara occorrenza di tale anomalia cromosomica.



Paziente con epilessia farmacoresistente e lipomatosi encefalocraniocutanea (ECCL)

F. Madeddu, S. Cossu, M.C. Serci, M. Lai, M. Scioni, D. Pruna

Unità di Epilettologia, NPI AOU Cagliari

La sindrome ECCL è una patologia rara, a eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di malformazioni congenite multiple unilaterali a carico di encefalo, cute ed occhio, con diversi aspetti clinici comuni alla Sindrome Oculo-cerebro-cutanea (OCC), al punto che alcuni autori hanno messo in discussione una reale distinzione tra queste due entità. Presentiamo il caso di una nostra paziente, unicogenita nata a termine da parto eutocico, con riscontro di malformazioni cutanee e oculari congenite all'emilato dx (*aplasia cutis del cuoio capelluto, cisti dermoide oculare, appendice palpebrale*), epilessia farmaco-resistente esordita nel primo mese di vita e malformazioni cerebrali complesse riscontrate alla RM encefalo ai 3 mesi (*ipoplasia emisferica cerebrale dx associata a estese alterazioni della cortico-girazione dell'emisfero cerebrale dx*). Inizialmente diagnosticata come OCC, solo in seguito a ripetizione della Rm encefalo a 3 anni, che definiva meglio le alterazioni encefaliche e craniche a dx (*alterazioni lipomatose del sottocute, estesa alterazione della corticizzazione di tipo polimicrogirico, incompiuta opercolarizzazione, angiomatosi leptomeningea*), è stata meglio inquadrata come ECCL. Proprio le differenze nella tipologia delle malformazioni a carico del SNC rafforzerebbero, secondo alcuni autori, l'ipotesi di una specifica separazione di ECCL e OCC in due entità separate.



Epilessia e Sindrome di Williams-Beuren: presentazione di un caso

A. Montagnini, F. Beccaria, B. Frassine, R. Monni, G. Capovilla

Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale C.Poma, Mantova

Presentiamo il caso di un bambino giunto alla nostra osservazione all'età di 3 anni e 8 mesi per la comparsa di crisi caratterizzate da caduta del capo e talora a terra, esordite da circa un mese.

Il quadro clinico era caratterizzato da ritardo di linguaggio espressivo.

Il quadro elettroclinico è risultato compatibile con una epilessia mioclono-astatica;

data la presenza di dimorfismi in particolare al viso è stata eseguita analisi microarray- CGH che evidenziato un cariotipo arr 7q11.23 (72,726,578-74,139,390)x3 compatibile con diagnosi di sindrome di Williams-Beuren.

Sarà presentata la documentazione elettroclinica, neuroradiologica e discusso il rapporto fra il tipo di epilessia e la diagnosi della sindrome genetica.



Duplicazione del 16p13.2 associata a epilessia generalizzata idiopatica

M. Trivisano, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, L.M. Specchio

Centro per l'Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

Maschio, di 19 anni, con cugina di I grado per via materna con epilessia con assenze dell'infanzia, e un fratello di 14 anni con palatoschisi. Gravidanza normo-decorsa, nato termine da parto eutocico, deambulazione autonoma a 12 mesi, lieve ritardo nel linguaggio e difficoltà nell'apprendimento (QIT di 80; QIV di 87 e QIP di 74). All'età di 3 anni, comparsa di episodi critici caratterizzati da scosse ai quattro arti, prevalenti agli arti superiori, seguiti da verosimile secondaria generalizzazione, a frequenza anche pluri-settimanale. L'EEG mostrava la presenza di anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato, la RM encefalo e gli esami ematochimici e metabolici risultarono nella norma. Posta la diagnosi di "Epilessia Mioclonica", il paziente iniziava terapia con acido valproico (500 mg/die), con progressiva riduzione e scomparsa delle crisi nell'arco di 4 mesi dall'esordio. Non ha quindi presentato crisi fino all'età di 14 anni quando, in corso di sospensione dell'acido valproico, ha presentato al risveglio mattutino un episodio critico tonico-clonico apparentemente generalizzato. Reintrodotta la terapia con acido valproico, il paziente non ha più presentato ulteriori episodi sino a dicembre 2012 quando, in corso di scarsa compliance terapeutica, ha presentato al risveglio un ulteriore evento critico tonico-clonico apparentemente generalizzato, mentre l'EEG ha documentato la presenza di sporadiche anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato in corso di veglia (durante S.L.I., alle medie frequenze di stimolo fotico) e di sonno leggero NREM ben strutturato. L'esame del cariotipo è risultato nella norma (46, XY), mentre la caratterizzazione genomica attraverso CGH-Array ha documentato la duplicazione 16p13.2, alterazione presente anche nel padre asintomatico. La duplicazione 16p13.2 è una rara cromosomopatia caratterizzata da ritardo mentale, ritardo di crescita pre e post-natale, dismorfismi facciali, palatoschisi, cardiopatia congenita, alterazioni urologiche, alterazioni vascolari quali ipertensione polmonare e cavernoma portale. L'epilessia è presente in circa la metà dei pazienti. La regione 16p13.1 – p13.3 è quella critica nel determinare questo disordine. Segnaliamo questo caso per il particolare fenotipo epilettologico, caratterizzato da una forma di epilessia generalizzata idiopatica ad evoluzione favorevole.

Trisomia 12p e monosomia 4p: caratteristiche elettrocliniche e follow-up

C. Zanus, P. Costa, D.G. Benussi, V. Pecile, M. Carrozzi

IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

L'epilessia è uno dei sintomi più frequentemente riportati nelle aberrazioni cromosomiche. Per alcune cromosomopatie sono stati delineati fenotipi epilettici particolari, sia dal punto di vista clinico che elettroencefalografico. Fra i fenotipi meglio descritti vi è quello della Sindrome di Wolf-Hirschhorn (WHS) legata a delezioni di dimensioni variabili del braccio corto del cromosoma 4. Nella WHS, a ritardo di crescita, dimorfismi craniofacciali, ritardo mentale, microcefalia e malformazioni cardiache, viscerali e genitali, si associa un'epilessia ad esordio precoce, con crisi tonico-cloniche generalizzate e stati di male clonici; dopo il secondo anno di vita vengono più spesso riportate assenze atipiche con componente mioclonica; l'evoluzione è favorevole, le crisi scompaiono attorno ai 10 anni. La sindrome da trisomia 12p è caratterizzata da macrosomia alla nascita, ritardo di sviluppo con ipotonia precoce, dimorfismi facciali; l'epilessia viene riportata con caratteristiche cliniche eterogenee ed è stata ipotizzata un'associazione specifica tra l'aberrazione cromosomica, le caratteristiche cliniche delle assenze miocloniche e il tratto elettroencefalografico delle scariche di punta onda generalizzata.

Descriviamo le caratteristiche elettrocliniche e il follow-up di 11 anni di una bambina portatrice di una traslocazione sbilanciata caratterizzata da microdelezione del braccio corto del cromosoma 4 e parziale trisomia 12p terminale, con cariotipo: 46, XX, der(4)t(4;12)(p16.3;p13.32)mat.

La bambina presenta la prima crisi all'età di 8 mesi e 13 giorni, in occasione di un lieve rialzo termico, con le caratteristiche di una crisi parziale. All'esame obiettivo sono presenti microsomia e tratti dismorfici. La RMN è normale. Nell'arco di circa 10 giorni le crisi diventano pluriquotidiane (>15 crisi al giorno), sia in veglia che in sonno, di tipo parziale, talvolta con generalizzazione. Gli EEG eseguiti all'esordio documentano numerose crisi parziali ad origine multifocale e la presenza di anomalie parossistiche intercritiche ad espressione diffusa. L'associazione di carbamazepina e clonazepam risulta efficace: le crisi scompaiono dopo 17 giorni dall'esordio. Attualmente, all'età di 11 anni, la bambina è in terapia con carbamazepina e non ha crisi. Gli EEG eseguiti nel tempo hanno confermato la presenza di attività parossistica intercritica ad espressione diffusa e hanno evidenziato, transitoriamente, anomalie focali in sede centro-temporale destra in sonno.

Nel caso descritto il fenotipo clinico riporta alla trisomia 12, mentre l'età d'esordio, il tipo di crisi e l'evoluzione favorevole riporterebbero al fenotipo epilettico della sindrome 4p-. E' possibile che la monosomia 4p- che non coinvolge la zona critica per la WHS possa avere un ruolo nella sindrome epilettica, ma anche che l'epilessia non sia l'effetto unicamente di un gene in difetto (monosomia) o in eccesso (trisomia), ma sia invece influenzata dall'azione combinata di più geni. Oltre a ciò, potrebbero avere un ruolo nelle modificazioni elettrocliniche osservate nel tempo anche fattori legati allo sviluppo.



Epilessia assenze del bambino in dup1q21.1

E. Osanni, A. Volzone, S. Negrin, P. Bonanni

UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea

In letteratura vengono riportati alcuni casi di duplicazione de novo o ereditata del cromosoma 1q21.1. Questi soggetti presentano macrocrania con bozze frontali, ritardo cognitivo assente o di grado lieve, stereotipie motorie. Riportiamo un caso di dup1q21.1 ereditata che ha presentato anche epilessia.

La nostra probanda ha attualmente 7 anni. No familiarità per convulsioni febbrili o epilessia, normale sviluppo psicomotorio.

Dai 3 anni episodi di assenza con deviazione dello sguardo a sinistra della durata di 10-20 secondi; frequenza pluriquotidiana, >15 /die. La VEEG di veglia e sonno all'esordio evidenziava episodi a tipo assenza con deviazione dello sguardo a sinistra e perdita della consegna. L'EEG intercritico mostrava alla chiusura degli occhi attività lenta e ritmica della banda theta-delta sulle regioni posteriori di destra e nel sonno attività inabituali della banda theta-beta e scariche diffuse di punta e polipunta-onda della durata di 3-4 secondi.

All'esame obiettivo da segnalare la presenza di alcuni tratti dismorfici della facies (padiglioni auricolari a impianto basso e dismorfici e bozze frontali), macrocrania.

La valutazione neuropsicologica è nella norma; da segnalare stereotipie motorie e tendenza alla chiusura relazionale. Lieve impaccio alla motricità fine.

Introdotta valproato con iniziale riduzione delle crisi, poi controllate con l'associazione con l'etosuccimide per la rapida recidiva delle stesse. Non più crisi.

Per la presenza di alcune atipie sia cliniche che epilettologiche (presenza di tratti dismorfici, esordio precoce delle assenze ed EEG intercritico ricco di attività in abituali) è stata effettuata un'analisi con CGH array che ha dimostrato la presenza di una duplicazione del cromosoma 1q21.1, ereditata dal padre. Il padre non ha mai presentato crisi epilettiche, ma evidenziava un EEG intercritico con anomalie parossistiche, e macrocrania con bozze frontali.

Viene posta in discussione la relazione causale tra il fenotipo epilettico e l'alterazione genetica trovata con il CGH array.



13:30 – 14:30

Pausa Pranzo

AULA MAGNA

14:30 – 15:30

**Lettura Magistrale
Recenti progressi in epilettologia**

Prof. Giuliano Avanzini

AULA MAGNA

15:30 – 17:20

**Selezione dei Candidati al trattamento
neurochirurgico**

(Coordinatori: M. Cossu – G. Di Gennaro)

15:30

Epilessia focale sintomatica ad esordio precoce: impatto dell'epilessia sullo sviluppo e "timing" chirurgico

S. Matricardi, A. Verrotti (Chieti)

15:48

Un caso di epilessia focale farmacoresistente di difficile inquadramento diagnostico

M. Casabianca, M. Valerio, C. Davico, F. Torta, R. Vittorini, E. Rainò, G. Capizzi (Torino)

16:06

Dilemma diagnostico e terapeutico in un caso pediatrico di epilessia frontale notturna farmacoresistente: ADNFLS sporadica o causa lesionale non individuata? Esiste indicazione attuale a chirurgia/EEG intracerebrale?

R. Dilena, L. Tadini, P. Sergi (Milano)

16:24

DNT temporale e sindrome di Jeavons: un dilemma diagnostico e terapeutico

S. Gasparini, V. Cianci, M. Campello, M.A. Latella, F. Giangaspero, G.G. Tripodi, E. Ferlazzo, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria, Roma)

16:42

Crisi emi-facciali (clonico/miocloniche) e lesione del pavimento del IV° ventricolo: analisi dello studio neurofisiologico pre-operatorio e risultati dell'intervento chirurgico

L. Volpi, G. Rubboli, P. Riguzzi, F. Calbucci, M. Martinoni, F. Nicolini, A.F. Marliani, M. Maffei, G. Tallini, M. Giulioni, E. Fallica, R. Michelucci (Bologna, Ferrara, Dianalund DK)

17:00

Epilessia del lobo temporale associata ad elevati livelli di anticorpi anti-GAD. Implicazioni cliniche e terapeutiche

L. Celli, D. Marino, B. Pucci, S. Matà, E. Rosati, R. Rocchi, G. Vatti (Siena, Firenze, Prato)



Epilessia focale sintomatica ad esordio precoce: impatto dell'epilessia sullo sviluppo e "timing" chirurgico

S. Matricardi, A. Verrotti

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti

La compromissione neuropsicologica nei bambini affetti da epilessia, soprattutto sintomatica, spesso associata a farmacoresistenza e all'assunzione di una politerapia, è ben nota e documentata in letteratura.

Nell'età evolutiva in casi selezionati la chirurgia dell'epilessia può offrire, oltre al controllo delle crisi, un migliore outcome cognitivo.

Bimbo di 20 mesi, giungeva all'osservazione per recidiva di crisi in corso di gastroenterite acuta febbrile. Familiarità negativa per patologie neurologiche. Perinatalità non significativa. Ritardo nelle principali tappe dello sviluppo psicomotorio. All'età di 7 mesi: stato di male epilettico, con deviazione sostenuta del capo e occhi a sinistra, rottura del contatto. EEG poco informativo; alla RMN encefalo zona a segnale alterato (irregolarmente iperintenso in FLAIR e ipointenso in T1 e IR) con componente cistica in sede temporo-mesiale destra. A 10 mesi: intervento chirurgico per trigonocefalia; in tale occasione non significative modificazioni in corrispondenza dell'area lesionale. A partire dall'età di 15 mesi, episodi plurisettimanali preavvertiti, con ipertono assiale, fissità dello sguardo, cianosi periorale, pallore o rossore del volto, automatismi oroalimentari, scialorrea, talora vomito, restrizione del contatto; riferita in un'occasione distonia degli arti di sinistra. Durata degli episodi di 1-2 minuti. Nel novembre 2012 iniziava acido valproico, con scarso beneficio, a cui nel dicembre 2012 veniva associato topiramato. EEG intercrici scarsamente informativi. Alla nuova RMN encefalo di controllo si osservava alterazione di segnale nell'ippocampo di destra, non apprezzabile con certezza all'esame precedente. Cariotipo e CGH-array senza alterazioni significative. Alla valutazione dello sviluppo livello globale inferiore rispetto a quanto atteso in base all'età anagrafica (QS: 13 mesi); presenti difficoltà nelle abilità motorio-prassiche, nelle capacità di coordinazione visuo-spaziale; abilità linguistiche e comunicative particolarmente carenti. Nonostante una buona interazione ambientale e comunicazione mimico-gestuale adeguata, il piccolo presentava significative difficoltà nella comprensione verbale e nella espressione linguistica.

Alla luce dello scarso controllo delle crisi con la terapia farmacologica e dei reperti neuroradiologici il piccolo veniva inviato a valutazione prechirurgica.

Fra le maggiori determinanti la disabilità cognitiva nei bambini affetti da epilessia sono da considerarsi la persistenza delle crisi, l'assunzione di farmaci antiepilettici e la presenza di lesioni cerebrali. Il controllo delle crisi avviene in molti casi al costo di pesanti terapie mediche, potenzialmente in grado di interferire con lo sviluppo cognitivo del bambino. L'identificazione precoce dei pazienti pediatrici candidabili alla chirurgia dell'epilessia, riducendo la durata della malattia, potrebbe avere un impatto positivo sulle performance cognitive e sulla qualità della vita del bambino e della sua famiglia.

Ancora oggi il "timing" chirurgico è una delle questioni nodali e non completamente risolte nella chirurgia dell'epilessia; ciò in particolare in età pediatrica, quando il bilancio fra rischi e benefici dell'intervento appare particolarmente delicato, ma anche la finestra terapeutica a disposizione per cercare di ridurre l'impatto negativo dell'epilessia sullo sviluppo del bambino è temporalmente ridotta.



Un caso di epilessia focale farmacoresistente di difficile inquadramento diagnostico

**M. Casabianca, *M. Valerio, *C. Davico, *F. Torta, *R. Vittorini, *E. Rainò, §G. Capizzi*

*§Dipartimento di Neuropsichiatria e Pediatria Specialistica, S.C.D.U. Neurologia; *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile; A.S.O. OIRM - S. Anna Torino; Università degli Studi di Torino.*

Si descrive il percorso diagnostico e terapeutico di un bambino di 6 anni con epilessia parziale farmacoresistente e transitori disturbi della deambulazione. Si discute circa le difficoltà incontrate nel formulare un'ipotesi eziopatogenetica corretta in un caso particolarmente problematico. Familiarità epilettica positiva. Gravidanza fisiologica, condizioni neonatali buone. Sviluppo neuropsicomotorio in epoca. Dai 13 mesi episodi di zoppia all'arto inferiore sinistro della durata di 3-4 giorni con recupero spontaneo. Tali episodi non sembrano essere riferibili a patologia osteoarticolare né vertiginosa né atassica. Per tale motivo effettua accertamenti di laboratorio e strumentali che risultano nella norma ed inizia la presa in carico riabilitativa. All'età di 18 mesi prima crisi in veglia caratterizzata da perdita di coscienza seguita da ipotonia generalizzata della durata di 20". L'EEG è normale. Inizia terapia con VPA con buon controllo clinico fino a 3 anni di età. Dai 3 ai 4 anni presenta crisi in veglia simili alla precedente, a grappolo (3-4 crisi), ogni 2-3 mesi. Viene aumentato il VPA e gli episodi diurni scompaiono, mentre compaiono sporadiche crisi all'addormentamento. Gli EEG mostrano anomalie multifocali a predominanza posteriore sinistra. Accertamenti metabolici nella norma. Array'sCGH non significativi. Gli episodi critici aumentano nello spazio di 3 mesi fino ad avere cadenza pluriquotidiana. La semiologia cambia: iperestensione dell' arto superiore e inferiore di sinistra, sguardo fisso non deviato, perdita di contatto dubbia, clonie palpebrali e all'emilato di sinistra nella fase terminale della crisi. Viene introdotta CBZ, ma alla sospensione del VPA si assiste ad una recrudescenza delle crisi, per cui viene mantenuto in terapia. A 4 ½ anni ricovero per crisi subentranti con induzione di coma farmacologico; introdotte PHT e LEV con successivo buon controllo delle crisi per circa un anno. Quando libero da crisi, all'EON il bambino è vigile, orientato, senza segni di lato. A 6 anni ripresa delle crisi con necessità di ricovero. Le crisi sono prevalentemente stereotipe caratterizzate da deviazione del capo e dello sguardo verso sinistra, ipertono, iperestensione dell'arto superiore e arto inferiore di sinistra, senza perdita di contatto. Talora soggettivamente sono precedute da disestesie all'emilato di destra. Sono presenti anche episodi caratterizzati da clonie bilaterali al cingolo superiore, tutti di durata inferiore al minuto. Le competenze cognitive generali risultano nella norma con difficoltà attentive. All'EON si rileva ipostenia, clono distale bilaterale con marcia steppante e macrocrania. Nel corso del ricovero si effettua ciclo di ACTH e si imposta prima terapia con TPM; successivamente GVG in associazione a PHT con scarso beneficio. Viene effettuato ciclo di IVIG con progressivo miglioramento prima EEGrafico e parzialmente clinico con riduzione importante degli episodi diurni e netta riduzione di quelli notturni. Con l'inserimento di Lacosamide si assiste a ulteriore e stabile controllo delle crisi. Terapia attuale: Lacosamide, PHT, TPM. Alla rivalutazione della RM encefalo si osserva asimmetria della corteccia parietale, per la presenza di un solco intraparietale sinistro che si approfonda nella sostanza bianca del centro semiovale, e presenza di possibile dispalsia corticale fronto-mesiale sinistra. Gli aspetti neuroradiologici evidenziati suggeriscono la presenza di una lesione di tipo malformativo. Le anomalie multifocali all'EEG sono poco significative rispetto alle crisi elettrocliniche registrate che dimostrano un aspetto stereotipo ed un'origine verosimilmente focale, invariate nel tempo. I vari tentativi terapeutici effettuati dimostrano una farmacoresistenza che può ricevere un sollievo parziale e temporale con l'utilizzo di IVIG. Sembra pertanto indispensabile valutare la possibilità di un'opzione chirurgica.



Dilemma diagnostico e terapeutico in un caso pediatrico di epilessia frontale notturna farmacoresistente: ADNFLE sporadica o causa lesionale non individuata? Esiste indicazione attuale a chirurgia/EEG intracerebrale?

R. Dilena, L. Tadini, P. Sergi

Unità di Neurofisiopatologia, Dipartimento di scienze neurologiche ed organi di senso, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Valutare l'eziologia e la sussistenza di indicazione chirurgica o a studio prechirurgico invasivo in un caso pediatrico sporadico di epilessia frontale notturna farmacoresistente.

All'età di 8 anni un bambino con lievi disturbi di apprendimento, senza familiarità per epilessia, si presenta per numerosi episodi in sonno notturno caratterizzati da risveglio parossistico, sensazione di respiro bloccato in gola per cui porta le mani al collo con manifestazioni di paura, presenta tosse e talvolta conati di vomito, come nel tentativo di liberarsi di tale sensazione alla gola, vocalizzazione, quindi assunzione di posizione eretta con automatismi bipedalici e spesso wandering. L'EEG intercritico non mostra alterazioni, mentre il primo EEG critico mostra attività epilettica sulla regione frontale destra. La RM encefalo mostra una cisti della ghiandola pineale, ma non lesioni congrue con le crisi.

L'inizio di CBZ ha determinato riduzione delle crisi da una media di 8 per notte a 3 per notte, ma per comparsa di reazione di ipersensibilità ritardata multipla, è stata sostituita con OXC con regressione degli effetti collaterali. Per insufficiente controllo delle crisi nel tempo associato prima LEV e poi TPM. Attualmente a 2 anni dall'esordio il bambino in terapia con OXC e TPM presenta intorno a 2-4 crisi per notte, sebbene di intensità e durata inferiore rispetto all'esordio.

Il caso pediatrico di epilessia frontale notturna farmacoresistente sporadico presentato potrebbe essere compatibile con ADNFLE sporadico o con una forma sintomatica di una lesione misconosciuta. Mentre nel primo caso le crisi potrebbero migliorare spontaneamente con il tempo, nel secondo caso individuando il focus epilettogeno la chirurgia potrebbe essere risolutiva. Nel caso di negatività delle indagini genetiche (in corso), è più opportuno prendere in considerazione la chirurgia con uno studio EEG intracerebrale o seguire il decorso della malattia eventualmente provando altri AED?



DNT temporale e sindrome di Jeavons: un dilemma diagnostico e terapeutico

S. Gasparini¹, V. Cianci¹, M. Campello², M. Adele Latella¹, F. Giangaspero³, G.G. Tripodi¹, E. Ferlazzo¹, U. Aguglia¹

Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

U.O. Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

U.O. Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

I tumori disembrionoplastici neuroepiteliali (DNT) rappresentano una causa importante di epilessia sintomatica. La chirurgia dell'epilessia è indicata qualora la lesione sia riconosciuta come causa di crisi disabilitanti e farmacoresistenti. Presentiamo il caso di un paziente con sindrome di Jeavons associata ad epilessia temporale lesionale.

Un ragazzo di 17 anni presentava, dall'età di 13, crisi apparentemente tonico-cloniche generalizzate (TCG), a frequenza pluriannuale. Dopo circa due anni, in assenza di terapia, si associavano crisi plurimensili a chiara semeiologia temporale mesiale. All'esame video-EEG si registravano mioclonie palpebrali con o senza assenze, provocate dalla chiusura degli occhi e dalla stimolazione luminosa intermittente, associate a complessi punta-onda (PO) e polipunta-onda (PPO) a 2,5-4 Hz. L'EEG intercritico mostrava numerose scariche di PO e PPO sia bifrontali che diffuse. La biterapia con acido valproico e levetiracetam determinava la scomparsa delle crisi TCG; persistevano però le crisi temporali, la cui frequenza aumentava fino a divenire pluriquotidiana, le mioclonie palpebrali. La RM encefalo documentava la presenza di una lesione solido-cistica non captante gadolinio, in sede temporale sinistra. Il monitoraggio video-EEG permetteva di registrare tre crisi: una a semeiologia clinica temporo-mesiale (paura immotivata), silente sul piano EEG; una elettrica, caratterizzata da onde theta ritmiche in regione fronto-centro-temporale sinistra; la terza, caratterizzata clinicamente da déjà-vu, tachicardia e sudorazione profusa, si associava all'EEG con PO e PPO bifrontali.

In considerazione del quadro di epilessia temporale farmacoresistente, nonostante la coesistenza di un'epilessia generalizzata fotosensibile, il paziente veniva sottoposto a lobectomia temporale antero-mesiale sinistra. L'esame istologico deponeva per DNT di grado I. Al follow-up (10 mesi) il paziente, in monoterapia con LEV, non presentava più crisi a semeiologia temporale, né crisi TCG. Video-EEG di controllo mostravano invece la persistenza delle tipiche caratteristiche elettro-cliniche della Sindrome di Jeavons.

La coesistenza di un'epilessia farmacoresistente lesionale e di un'epilessia idiopatica non controindica la terapia chirurgica dell'epilessia.

Crisi emi-facciali (clonico/miocloniche) e lesione del pavimento del IV° ventricolo: analisi dello studio neurofisiologico pre-operatorio e risultati dell'intervento chirurgico

¹L. Volpi, ^{1,6}G. Rubboli, ¹P. Riguzzi, ²F. Calbucci, ²M. Martinoni, ²F. Nicolini, ³A.F. Marliani, ³M. Maffei, ⁴G. Tallini, ²M. Giullioni, ⁵E. Fallica, ¹R. Michelucci

¹IRCCS, Istituto Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, UOC Neurologia, Bologna

²IRCCS, Istituto Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, UOC Neurochirurgia, Bologna

³IRCCS, Istituto Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, UOC Neuroradiologia, Bologna

⁴Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna

⁵UOC Neurologia, Ospedale Sant'Anna, Ferrara

⁶Danish Epilepsy Center, Epilepsihospitalet, Dianalund, Denmark

Sono riportati in letteratura rari casi, in genere ad esordio entro i primi mesi di vita, di epilessie caratterizzate da crisi focali emi-facciali (che possono simulare un emi-spasmo facciale) farmaco-resistenti, legate a lesioni delle strutture sottocorticali, in particolare del peduncolo cerebellare/pavimento del IV° ventricolo, in cui la terapia chirurgica si dimostra risolutiva.

Presentiamo il caso di una ragazza mancina di 21 anni, che ha iniziato a presentare all'età di 6 mesi, in apiressia, episodi di pochi secondi caratterizzati anamnesticamente da "revulsione dei bulbi oculari e contrazione dei muscoli orbicolari della bocca". Da allora ha continuato a manifestare episodi a frequenza pluriquotidiana (da 40 ad oltre 100/die), che nel tempo si sono semeiologicamente configurati come una sensazione cefalica seguita da interruzione dell'attività in corso e dell'eloquio, mioclonie/clonie palpebrali e periorali bilaterali prevalenti a destra, con deviazione del capo a sinistra e saltuaria contrazione dell'arto superiore destro. Non vi è mai stata interruzione del contatto né è mai seguito alcun deficit post critico. Non si sono mai osservati negli anni intervalli liberi, con resistenza a tutti i tentativi farmacologici.

Gli episodi sono stati registrati mediante monitoraggio video-EEG che ha documentato solamente un lieve aumento di attività theta in sede temporo-parietale sinistra, 4-5 secondi prima delle iniziali manifestazioni cliniche. La RM cerebrale ha evidenziato una piccola lesione solida in corrispondenza del peduncolo cerebellare superiore di destra con protrusione nel IV ventricolo che non assumeva il mdc, risultata invariata a distanza di 5 mesi (ipotesi diagnostica di amartoma o glioma). La paziente è stata sottoposta 1 mese fa ad escissione della lesione ed è risultata immediatamente libera da crisi, pur proseguendo la terapia pre-operatoria (CBZ, LEV, CLB).

La presenza di crisi miocloniche/cloniche del volto con prevalenza da un lato, ad esordio entro i primi mesi di vita e ad elevata frequenza, deve far sospettare l'esistenza di una lesione omolaterale del peduncolo cerebellare/pavimento del IV° ventricolo. In questa forma specifica di epilessia le crisi rispondono in modo drammatico alla rimozione della lesione, anche in età adulta.



*Epilessia del lobo temporale associata ad elevati livelli di anticorpi anti-GAD.
Implicazioni cliniche e terapeutiche*

¹L. Celli, ¹D. Marino, ¹B. Pucci, ²S. Matà, ³E. Rosati, ¹R. Rocchi, ¹G. Vatti

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, Università di Siena

²Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Firenze

³Dipartimento di Neurologia, Ospedale Misericordia e Dolce di Prato

Esistono sempre maggiori evidenze di un possibile ruolo dell'autoimmunità nella patogenesi di varie forme di sindromi epilettiche aprendo la strada ad approcci terapeutici alternativi. Elevati livelli di anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GADAb) nel siero e nel liquor con dimostrazione di sintesi intratecale (IS) si associano ad epilessie che nella maggior parte dei casi hanno le caratteristiche di epilessia del lobo temporale. Pur non essendo ad oggi completamente chiarito il meccanismo patogenetico sottostante, recenti evidenze ipotizzano un ruolo inibitorio sui neuroni Gabaergici dell'ippocampo da parte di GADAb.

presentiamo il caso di una paziente di 57 anni affetta da epilessia del lobo temporale esordita all'età di 39 anni resistente al trattamento farmacologico ed afferita al nostro centro per valutare una possibile soluzione chirurgica. Il monitoraggio VideoEEG ha permesso di registrare più episodi critici a partenza dalla regione temporale sinistra. Il tracciato intercritico ha mostrato frequenti anomalie epilettiformi su entrambi i lobi temporali con lieve prevalenza sinistra. La RM encefalo è risultata priva di alterazioni. La RM funzionale ha documentato la presenza di una dominanza emisferica destra per il linguaggio. Lo studio FDG-PET ha evidenziato un netto ipometabolismo di entrambi i lobi temporali, più marcato in sede mesiale. La valutazione neuropsicologica è risultata complessivamente nella norma, mostrando punteggi ai limiti nella memoria verbale episodica e nelle capacità di shifting attentivo. Sul piano emotivo è stata rilevata una affettività orientata in senso depressivo e la presenza di ansia. Uno screening autoimmunitario ha evidenziato la presenza di un elevato titolo di GADAb nel siero, confermato nell'esame del liquor e indicativo di sintesi intratecale.

La presenza di una possibile patogenesi autoimmunitaria controindica il trattamento chirurgico, in considerazione anche di un coinvolgimento temporale bilaterale come dimostrato dall'EEG intercritico e dalla FDG-PET? In alternativa quale tipo di terapia antimmunitaria può essere più appropriata? Le caratteristiche clinico-strumentali del caso in questione possono essere rappresentative di epilessia a patogenesi autoimmune?



AULA MAGNA

17:40 – 19:10 Soluzioni neurochirurgiche e follow-up a distanza
(Coordinatori: *G. Colicchio – S. Francione*)

- 17:40 **Epilessia intrattabile ed emimegalencefalia: opportunità del trattamento chirurgico precoce. Descrizione di un caso clinico**
S. Casellato, A. Consales, L. Ramenghi, M.G. Baglietto, B.Salis, M.E.Piras, L. Tassi, L. Castana, M. Cossum (Sassari, Genova, Milano)
- 17:58 **Epilessia sintomatica farmacoresistente ed afasia acquisita: outcome cognitivo e chirurgico dopo lesionectomia**
C. Barba, F. Giordano, T. Metitieri, F. Mussa, V. Sibia, L. Genitori, R. Guerrini (Firenze)
- 18:16 **Ruolo della chirurgia nella prognosi dell'epilessia associata ad amartoma ipotalamico**
E. Rebessi, N. Specchio, L. Fusco, E. Procaccini, A. De Benedictis, C. Marras, F. Vigevano, O. Delalande (Roma)
- 18:34 **Ruolo della elettrocorticografia intraoperatoria nel definire l'estensione e i margini della cortectomia: un caso clinico**
G. Didato, G. Tringali, P. Ferroli, F. Deleo, V. Pelliccia, S. Franceschetti, R. Spreafico, F. Villani (Milano)
- 18:52 **Encefalocele temporale occulto come causa trattabile di epilessia farmacoresistente**
M.A. Bellavia, E. Ferlazzo, M.A. Latella, V. Cianci, S. Calabrò, C.G. Leonardi, T. D'Agostino, M. Campello, F. Giangaspero, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria, Roma)



Epilessia intrattabile ed emimegalencefalia: opportunità del trattamento chirurgico precoce. Descrizione di un caso clinico

*S. Casellato, #A. Consales, °L. Ramenghi, ◊ M.G. Baglietto, *B.Salis, *M.E.Piras, §L. Tassi, §L. Castana, §M. Cossu

*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile - A.O.U. Sassari

#U.O.C. di Neurochirurgia - Istituto G. Gaslini, Genova

°U.O.C di Patologia Neonatale - Istituto G. Gaslini, Genova

◊U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile - Istituto G. Gaslini, Genova

§Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C.Munari" - Ospedale Niguarda, Milano

L'Emimegalencefalia è una malformazione corticale causata da alterata proliferazione cellulare che comporta un aumento del volume nell'emisfero cerebrale coinvolto. Può essere associata a sindromi neurocutanee, come la Sclerosi Tuberosa ed è sempre causa di epilessia intrattabile ad esordio, spesso, fin dai primi giorni di vita.

Presentiamo il caso di una bambina che ha manifestato crisi epilettiche subentranti, esordite a poche ore dalla nascita. Sul piano clinico si osservavano episodi critici "minori", caratterizzati da prevalente componente vegetativa ed episodi "maggiori" con anche componente motoria caratterizzata da ipertono flessorio dei quattro arti e clonie generalizzate. Sin dal primo giorno si configurava uno stato di male convulsivo che ha richiesto il trasferimento della bambina in terapia intensiva neonatale.

L'elettroencefalogramma (EEG) intercritico mostrava una emi-ipsaritmia destra; l'EEG critico documentava l'esordio della crisi nella regione occipitale dello stesso emisfero, con coinvolgimento della regione temporale destra. Lo stato di male convulsivo risultava non responsivo alla terapia farmacologica. La durata media degli episodi era di due-tre minuti. La RMN cerebrale ha mostrato una emimegalencefalia destra. L'ecocardiogramma ha evidenziato la presenza di raddoppiamenti multipli. La gravità della situazione clinica ha imposto il trasferimento della paziente presso un Centro specializzato per Neonati a rischio dove, in tempi rapidi, veniva decisa la strategia terapeutica da intraprendere e la paziente è stata, quindi sottoposta, a soli 2 mesi di vita, ad emisferotomia funzionale perinsulare destra. La diagnosi istologica ha confermato trattarsi di emimegalencefalia. All'età di 5 mesi (a tre mesi dall'intervento) sono comparsi spasmi epilettici che sono stati controllati con vigabatrin. Il follow-up clinico, a 14 mesi dall'intervento chirurgico evidenzia una emiparesi facio-brachio-cruale sinistra, prevalente nell'arto superiore (non ha acquisito il controllo del tronco). Ottima la relazione; il linguaggio espressivo è limitato alla lallazione, talvolta in modo intenzionale. Gli EEG attuali confermano il quadro di ipsaritmia destra e, in emisfero destro, la registrazione di crisi sempre ad esordio dalla regione occipito-temporale destra, mai associati ad alcun corrispettivo clinico. La comorbidità, nella paziente, di emimegalencefalia e raddoppiamenti cardiaci, ha fatto ipotizzare una possibile Sclerosi Tuberosa (TSC) per la quale è stata avviata l'indagine genetica, ancora in corso.

Il caso ci sembra interessante in quanto consente di argomentare sulla difficoltà, ma anche sulla indispensabilità, di scegliere, in urgenza, quale sia la più opportuna strategia per affrontare epilessie catastrofiche ad esordio neonatale. L'età della paziente al momento del trattamento chirurgico e il periodo di osservazione sufficientemente lungo, offrono la possibilità di mostrare gli esiti e le capacità di recupero, la situazione attuale relativamente alle crisi epilettiche e discutere sull'opportunità di sospendere la terapia farmacologica.



Epilessia sintomatica farmacoresistente ed afasia acquisita: outcome cognitivo e chirurgico dopo lesionectomia

C. Barba, F. Giordano, T. Metitieri, F. Mussa, V. Sibia, L. Genitori, R. Guerrini

Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

Presentiamo il caso di una bambina con normale sviluppo psicomotorio che ha manifestato un'importante compromissione del linguaggio dopo l'esordio di un'epilessia sintomatica farmacoresistente. La bambina ha iniziato a presentare crisi a frequenza pluriquotidiana dall'età di 10,5 anni. Alla prima osservazione nel nostro Centro all'età di 12 anni, le crisi erano parziali complesse con afasia post-critica e rara generalizzazione secondaria. L'EEG mostrava anomalie parossistiche subcontinue temporali sinistre. La RMN evidenziava una lesione a livello del giro temporale inferiore sinistro. La valutazione neuropsicologica mostrava una afasia non fluente. La paziente è stata operata all'età di 12,5 anni ed è libera da crisi da 2 anni con associato recupero delle funzioni linguistiche. L'esame istologico ha evidenziato un astrocitoma WHO II.

Discutiamo questo caso a confronto con quello di una seconda bambina che, dall'età di 7 anni, ha iniziato a presentare crisi interpretate come assenze con associato progressivo peggioramento delle performance cognitive. Anche in questo caso la RMN ha evidenziato una lesione a livello del giro temporale medio di sinistra ma con EEG caratterizzato da anomalie parossistiche diffuse. La bambina è stata operata all'età di 11 anni, ed è libera da crisi a 13 mesi dall'intervento. Il deficit cognitivo è migliorato ma persistono importanti difficoltà linguistiche. L'esame istologico ha evidenziato un DNET.

Questi casi dimostrano l'importanza della valutazione cognitiva nel follow-up dei bambini con epilessia farmacoresistente con indicazione all'intervento precoce per prevenire il deterioramento cognitivo. Si conferma il buon outcome chirurgico delle lesioni tumorali associate ad epilessia.



Ruolo della Chirurgia nella prognosi dell'epilessia associata ad amartoma ipotalamico

E. Rebessi, N. Specchio*, L. Fusco*, E. Procaccini*, A. De Benedictis*, C. Marras*, F. Vigevano*, O. Delalande**

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

L'amartoma ipotalamico (HH) è una rara malformazione congenita, che possiede un'epilettogenicità intrinseca, cui generalmente conseguono, quali manifestazioni cliniche precoci e caratteristiche, crisi gelastiche farmaco-resistenti, e successivamente, attraverso un supposto meccanismo di epilettogenesi secondaria, lo sviluppo di una grave forma di encefalopatia, associata a scadimento cognitivo e disturbi del comportamento. La resezione chirurgica o la disconnessione possono determinare il controllo delle crisi epilettiche e la parziale regressione del quadro di encefalopatia in circa il 50% dei casi, associandosi a un miglioramento del quadro cognitivo e del comportamento.

Descriviamo 2 pazienti, affetti da HH e da epilessia farmaco-resistente con episodi critici pluriquotidiani, che sono stati sottoposti a intervento di disconnessione stereoendoscopica dell'HH.

Caso 1: maschio, 7 anni. Intervento di disconnessione dell'HH con riduzione della frequenza delle crisi gelastiche e miglioramento del tono dell'umore e della performance cognitiva. A distanza di 5 mesi viene sottoposto ad un secondo intervento di disconnessione con ulteriore miglioramento del quadro clinico, senza complicanze post-operatorie.

Caso 2: maschio 4 anni. Comparsa di crisi gelastiche a circa 15 giorni di vita. Diagnosi di HH a 4 anni. Sottoposto a intervento di disconnessione con completo controllo delle crisi a 6 mesi dall'intervento. Non complicanze post-operatorie.

Il trattamento chirurgico dell'HH ha permesso in entrambi i casi di ottenere un miglioramento del quadro clinico sia dal punto di vista epilettologico che generale. Nel primo caso la seconda disconnessione ha permesso un adeguato controllo delle crisi.

Il trattamento chirurgico dell'HH associato a epilessia farmaco-resistente si è dimostrato efficace nel migliorare l'epilessia e i disturbi del comportamento ad essa associati. La possibilità di ottenere tale risultato attraverso la disconnessione pone questa tecnica chirurgica come la più adeguata nel trattamento degli HH



Ruolo della elettrocorticografia intraoperatoria nel definire l'estensione e i margini della cortectomia: un caso clinico

G. Didato*, G. Tringali#, P. Ferroli§, F. Deleo*, V. Pelliccia*, S. Franceschetti^, R. Spreafico*, F. Villani*

*U.O. di Epilettologia Clinica e NFS, ^U.O. Neurofisiopatologia, §U.O. Neurochirurgia II,
#U.O. Neurochirurgia III, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta” – Milano

La presenza di una lesione corticale epilettogena, nell'ottica di una rimozione chirurgica della stessa e del conseguimento della libertà da crisi del paziente, richiede spesso di estendere la resezione oltre i limiti della lesione stessa, eseguendo dunque un intervento di lesionectomia associato a cortectomia. L'estensione di quest'ultima può essere definita preoperatoriamente mediante indagini neurofisiologiche non invasive (video-EEG) o, se necessario, invasive (es. Stereo-EEG). Presentiamo il caso di una paziente affetta da epilessia frontale premotoria destra, per la quale i limiti della cortectomia sono stati definiti per mezzo della elettrocorticografia (EcoG) intraoperatoria.

Una paziente di 41 anni, destrimane, era affetta da un'epilessia farmacoristente con crisi focali motorie plurimensili, sintomatica di una malformazione artero-venosa (MAV) in sede frontale premotoria destra. Per tale MAV la paziente era già stata sottoposta ad intervento di lesionectomia parziale nel 1984 (13 anni), senza beneficio per il controllo delle crisi. La video-EEG ha permesso di osservare alcune crisi della paziente, confermandone l'esordio in sede premotoria destra e mostrando la presenza di numerose anomalie epilettiformi fronto-centrali destre. Non era possibile eseguire una RM encefalo per la presenza di clip metalliche non RM-compatibili applicate nel 1984. L'angiogramma encefalo mostrava un residuo di MAV potenzialmente a rischio di rottura. Non potendo sottoporre la paziente a studi neurofisiologici invasivi prechirurgici (impossibile eseguire RM, alto pericolo di ematoma per studio invasivo) abbiamo optato per il ricorso all'EcoG intraoperatoria, per mezzo di grid multicontatto, per definire i margini della cortectomia.

Intraoperatoriamente, la registrazione EcoG ha permesso di identificare una regione corticale limitrofa alla MAV, in sede premotoria, dove una ricca attività epilettiforme era visibile, a fronte di un aspetto macroscopico apparentemente normale della corteccia. La resezione è stata dunque indirizzata sulla base di tale dato, rimuovendo la malformazione vascolare e la corteccia suddetta, verificando, al termine della resezione, l'assenza di attività elettrocorticografica patologica.

Attualmente, dopo 6 mesi di follow-up postoperatorio, la paziente è libera da crisi.

Il ruolo della EcoG intraoperatoria presenta il principale limite di fornire dati elettrici intercritici, la cui utilità per definire i confini della zona epilettogena sono discutibili, potendo essere quest'ultima meno estesa della zona irritativa. Tuttavia portiamo in discussione questo caso poiché i limiti delle indagini prechirurgiche realizzabili hanno reso dirimenti i dati EcoG ai fini della programmazione della cortectomia.



Encefalocele temporale occulto come causa trattabile di epilessia farmacoresistente

M.A. Bellavia^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, M.A. Latella², V. Cianci², S. Calabrò^{1,2}, C.G. Leonardi^{1,2}, T. D'Agostino², M. Campello³, F. Giangaspero⁴, U. Aguglia^{1,2}

Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

U.O. Neurochirurgia, Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

U.O. Anatomia Patologica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

L'encefalocele temporale è stato raramente descritto in associazione con epilessia farmacoresistente. Il suo ruolo patogenetico nell'epilessia temporale refrattaria è controverso. Descriviamo un paziente con epilessia temporale farmacoresistente, libero da crisi dopo intervento di asportazione di encefalocele.

Ragazzo di 20 anni che presentava, dall'età di 14 anni, crisi temporali mesiali con o senza secondaria generalizzazione, a frequenza pluriannuale. La biterapia con carbamazepina (CBZ) e lacosamide (LCM) determinava un transitorio e parziale controllo delle crisi. Un monitoraggio prolungato video-EEG permetteva di registrare 3 episodi critici ad esordio temporale sinistro. L'EEG intercritico mostrava chiare epilettiformi a sede temporale sinistra. La TC cranio ad alta risoluzione evidenziava millimetrico deficit del tavolato interno del cranio in corrispondenza della porzione mediale della fossa cranica media di sinistra. Una RM encefalo mirata allo studio del polo temporale, metteva in evidenza, in corrispondenza del piccolo avvallamento del tavolato interno del cranio riscontrato all' esame TC, un minimo invaginamento corticale. Una PET cerebrale confermava un lieve ipometabolismo temporale sinistro. In considerazione della concordanza fra sede lesionale e semeiologia delle crisi epilettiche, il paziente veniva sottoposto ad intervento di lesioneectomia e chiusura del tavolato interno. Al follow-up (6 mesi), il paziente è libero da crisi (Engel classe Ia) in trattamento con CBZ e LCM.

Un encefalocele temporale deve essere sistematicamente ricercato in pazienti con epilessia temporale refrattaria criptogenetica. Il follow-up a lungo termine di questo paziente consentirà di comprendere il ruolo eziopatogenetico di tale lesione.



Venerdì 25 gennaio

AULA MAGNA

08:30 – 10:00 Genetica delle Epilessie

(Coordinatori: *A. Gambardella – F. Zara*)

- 08:30 **Crisi neonatali > crisi febbrili > crisi in corso di gastroenterite > crisi infantili: una nuova mutazione sporadica in KCNQ2 con fenotipo eterogeneo**
M. Mastrangelo, A. Peron, E. Cattaneo, L. Spaccini (Milano)
- 08:48 **Encefalopatia Epilettica da nuova mutazione del gene STXBP1: descrizione di un caso con esordio peculiare delle crisi e particolare pattern EEG**
R. Romaniello, C. Zucca, F. Arrigoni, M.T. Bassi, R. Borgatti (Bosisio Parini)
- 09:06 **Ritardo mentale, alterazioni del ritmo circadiano e punte-onda continue in sonno**
C. Spagnoli, M. Duca, G. Cantalupo, L. Garavelli, R. Geraci, B. Piccolo, M. Zollino, F. Pisani, C.A. Tassinari (Parma, Reggio Emilia, Roma)
- 09:24 **Associazione fra epilessia e disordini dello spettro autistico: segnalazione di una famiglia**
N. Pietrafusa, P. Striano, T. Francavilla, V. Durante, T. Lisi, C. Luisi, G. Boero, G. Pontrelli, F. Zara, A. La Neve (Bari, Genova)
- 09:42 **Ruolo patogeno di una nuova variante intronica del gene SCN1A in una encefalopatia ed epilessia farmacoresistente con stati di male ricorrenti**
C. Stipa, F. Bisulli, L. Licchetta, L. Alvisi, F. Zara, E. Gennaro, A. Pini, G. Gobbi, P. Tinuper (Bologna, Genova)
- 10:00 Pausa Caffé**

*Crisi neonatali > crisi febbrili > crisi in corso di gastroenterite > crisi infantili:
una nuova mutazione sporadica in KCNQ2 con fenotipo eterogeneo*

M. Mastrangelo¹, A. Peron¹, E. Cattaneo¹, L. Spaccini²

¹ Neurologia Pediatrica e ² Genetica Medica - Ospedale dei Bambini V. Buzzi, AO ICP, Milano

Descriviamo il caso di una bambina paziente di 11 mesi nata da genitori sani, non consanguinei, giunta alla nostra osservazione per crisi epilettiche esordite in quarta giornata di vita. Anamnesi familiare silente per epilessia o patologie di interesse genetico. La gravidanza è decorsa regolarmente, ecografie prenatali nella norma per crescita e morfologia fetale. È stata eseguita villocentesi (46, XX).

La bimba è nata il 05/01/2012 a termine di gravidanza, da parto eutocico; parametri auxologici alla nascita nella norma, decorso neonatale fisiologico. In quarta giornata di vita ha avuto una prima crisi epilettica focale per cui è stata ricoverata ed ha iniziato terapia con fenobarbital. EEG e RM encefalo nella norma > Diagnosi di crisi convulsive benigne neonatali > analisi dei geni KCNQ2 e KCNQ3.

- A 3 mesi (aprile 2012) crisi convulsiva della durata di circa 15', riferita come generalizzata in febbre > Diagnosi di crisi febbrili complesse.

- Dopo 10 giorni grappolo di crisi focali secondariamente generalizzate, di durata inferiore a 2', in corso di gastroenterite da Rotavirus (crisi registrata). EEG intercritico con attività di fondo normale più anomalie focali lente posteriori a sinistra. Esame neurologico e sviluppo psicomotorio nei limiti di norma > diagnosi di crisi in corso di gastroenterite.

- Dai 5 mesi (maggio 2012) fino a dicembre, ricorrenza di crisi generalizzate cloniche, crisi ipomotorie e ipermotorie (crisi registrata), crisi miocloniche generalizzate (crisi registrata), crisi focali secondariamente generalizzate, di durata variabile da pochi secondi (gli eventi mioclonici) fino a più di 60' (gli eventi ipomotori) > diagnosi di crisi neonatali-infantili + crisi in febbre + crisi in corso di gastroenterite.

Giunge l'esito del sequenziamento diretto: identificazione nel gene KCNQ2, di una variazione nucleotidica in posizione c.1642G>C che determina la sostituzione aminoacidica p.D548H verosimilmente patogenetica (non descritta in letteratura, non presente nei controlli analizzati, non presente nei genitori).

L'esame neurologico e lo sviluppo psicomotorio si mantengono normali all'ultimo controllo a 11 mesi.

Le convulsioni neonatali benigne famigliari sono una rara condizione di epilessia neonatale benigna ad eziologia monogenica e trasmissione autosomica dominante. Sono tuttavia riportati anche casi sporadici in cui la mutazione si verifica per la prima volta nel probando. Nel caso qui descritto l'epilessia si presenta con modalità polimorfa, età dipendente e suscettibile a condizioni generali predisponenti (febbre e gastroenterite).

Portiamo alla discussione questo caso in quanto il riscontro della mutazione in KCNQ2 non spiega il quadro clinico nel suo insieme e d'altra parte la diagnosi di crisi neonatali-infantili porterebbe a considerare l'opportunità dello studio del gene SCN2A.



Encefalopatia Epilettica da nuova mutazione del gene STXBP1: descrizione di un caso con esordio peculiare delle crisi e particolare pattern EEG

R. Romaniello*, C. Zucca#, F. Arrigoni°, M.T. Bassi§, R. Borgatti*

* Unità di Neuropsichiatria Infantile e Neuroriabilitazione 1; # Unità di Neurofisiopatologia; § Laboratorio di Biologia Molecolare; ° Unità di Neuroradiologia
IRCCS E. Medea Associazione La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)

Encefalopatie epilettiche ad esordio precoce e neuroradiologia negativa sono state associate negli ultimi anni a mutazioni in numerosi geni e recentemente a mutazioni nel gene *STXBP1* (Saitou et al 2008, Saitou et al 2010, Otsuka et al 2010, Deprez et al 2011, Mignot et al 2011), che codifica per una proteina neurone-specifica legante syntaxina, coinvolta nel rilascio di neurotrasmettitori calcio dipendenti. Nel presente lavoro viene riportato il caso di un bambino di 3 anni affetto da encefalopatia epilettica ad esordio precoce con crisi farmaco-resistenti, in cui è stata riscontrata una nuova mutazione de novo nel gene *STXBP1*.

Tutti gli esoni codificanti del gene *STXBP1* sono stati analizzati mediante sequenziamento diretto in un paziente con sviluppo neuropsicomotorio nella norma fino all'età di 8 mesi quando esordiscono crisi focali, caratterizzate da arresto psicomotorio con deviazione del capo a destra, a carattere subentrante, scarsamente responsive alla terapia antiepilettica, spesso precedute da episodi febbrili. In seguito gli episodi assumono caratteristiche polimorfe. L'elevata frequenza delle crisi (pluriquotidiane) e la non responsività alla terapia farmacologica (VPA, BP, DZP, LEV, CBZ, cicli di Piridossina e di ACTH) determinano grave regressione psicomotoria (Griffiths Mental Development Scale: 13 mesi: QS= 91; 3 anni: QS< 50). L'indagine neuroradiologica eseguita all'esordio e a 3 anni è risultata negativa. Attualmente il bambino (3 anni) presenta grave ritardo neuropsicomotorio con completa perdita delle capacità di interazione. I tracciati EEG all'esordio documentavano una focalità in sede parieto-temporo-occipitale a lato alterno (basculanti); in seguito si documentavano peggioramento dell'attività di fondo (completa destrutturazione in sonno) e anomalie epilettiformi multifocali prevalenti in sede temporale, bilaterali.

Riscontro di una nuova mutazione de novo nel gene *STXBP1*(c.751G>A), che determina una sostituzione aminoacidica p.Ala251Thr. Questa variante non è presente nel database degli SNP e dei 1000 genomi ed è considerata probabilmente patogena dai diversi programmi di predizione presenti in letteratura. Al momento della diagnosi il paziente presentava crisi polimorfe pluriquotidiane non responsive alle terapie antiepilettiche proposte in diversa associazione. In base ai dati della letteratura (Deprez et al 2010) dopo la diagnosi si è avviata terapia con GVG con immediato e completo controllo delle crisi (follow-up 3 mesi).

Il caso descritto segnala una nuova mutazione associata al gene *STXBP1* ed evidenzia alcune peculiarità cliniche ed elettroencefalografiche consentendo così di ampliare ulteriormente lo spettro clinico delle "STXBP1-related encephalopathy". Ne deriva l'indicazione all'analisi molecolare di tale gene in presenza di encefalopatie epilettiche ad eziologia sconosciuta, esordio precoce e neuroradiologia negativa indipendentemente dal pattern clinico ed elettroencefalografico di esordio. Inoltre il caso suggerisce importanti indicazioni sul piano terapeutico, fornendo un ulteriore riscontro, in aggiunta ai casi descritti in letteratura, alla risposta soddisfacente al GVG in politerapia, nei soggetti che presentano mutazioni in questo gene.



Ritardo mentale, alterazioni del ritmo circadiano e punte-onda continue in sonno

C. Spagnoli, M. Duca, G. Cantalupo, L. Garavelli, R. Geraci, B. Piccolo, M. Zollino°, F. Pisani, C.A. Tassinari*

Dipartimento di Neuroscienze, Parma

** Struttura Semplice Dipartimentale di Genetica Clinica, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

° Istituto di Genetica Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Descriviamo il caso di un paziente maschio di 7 anni affetto da ritardo cognitivo associato a turbe del comportamento, disturbo del ritmo sonno-veglia, obesità, ipotiroidismo subclinico ed anomalie epilettiformi all'elettroencefalogramma.

Il paziente è giunto al nostro Centro per approfondimenti diagnostici in seguito al riscontro di anomalie epilettiformi assuntive carattere subcontinuo in sonno. In anamnesi lieve ritardo nell'acquisizione della deambulazione autonoma ed arresto nelle acquisizioni linguistiche con ricorso al canale gestuale fino all'età di 3 anni. Le indagini diagnostiche precedentemente eseguite (risultate nei limiti della norma) comprendevano: aminoacidi plasmatici, esame audiometrico, RMN encefalo, esame del cariotipo (risoluzione 400 bande), array-CGH (risoluzione 100 kb), analisi molecolare dei geni FRAXA e FRAXE.

Il monitoraggio EEG nel sonno notturno ha registrato numerose anomalie epilettiformi sulle regioni centro-temporale di destra e centro-parietale di sinistra, che si incrementano durante l'addormentamento e nelle fasi di sonno lento, per ridursi notevolmente in fase REM e al risveglio. L'analisi wavelet del segnale EEG ha evidenziato sequenze di oscillazioni ad alta frequenza (HFO) associate a parte delle anomalie epilettiformi. Nell'ipotesi che il quadro clinico fosse almeno parzialmente aggravato dall'attività epilettiforme e dall'instabilità del sonno, veniva introdotta terapia con melatonina ed acetazolamide, con lieve riduzione delle anomalie epilettiformi e riferito miglioramento dei livelli di attenzione ed interazione sociale e regolarizzazione del ciclo sonno-veglia. L'analisi molecolare del gene RAI1 ha dimostrato una microdelezione coinvolgente un singolo esone del gene RAI1.

Questi dati suggeriscono: l'utilità di un EEG in sonno anche in assenza di un'anamnesi suggestiva per crisi epilettiche; l'indicazione ad eseguire il sequenziamento del gene RAI1 in caso di negatività dell'array-CGH in presenza di dati clinici suggestivi; la possibile utilità dell'acetazolamide nel limitare gli effetti negativi dell'attività epilettiforme sulle funzioni del sonno.



Associazione fra epilessia e disordini dello spettro autistico: segnalazione di una famiglia

N. Pietrafusa, °P. Striano, T. Francavilla, V. Durante, T. Lisi, C. Luisi, G. Boero, G. Pontrelli, °F. Zara, A. La Neve

*Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Policlinico di Bari
°Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto G. Gaslini, Genova*

La mutazione omozigote del gene CNTNAP2 è stata associata a epilessia focale, ritardo mentale, regressione del linguaggio ed altri disturbi neuropsichiatrici. Presentiamo il caso di una paziente affetta da Epilessia focale (E) e disturbi neuropsichiatrici, con familiarità di I grado per epilessia e disturbo autistico, portatrice di una delezione intragenica coinvolgente CNTNAP2.

LM, F, 24 aa, destrimane, figlia di consanguinei (cugini di primo grado), nata a termine di gravidanza normodecorsa, non riferiti problemi perinatali. Esordio dell'epilessia all'età di venti mesi con episodi, attualmente a frequenza plurimensile, risultati resistenti a numerose terapie e caratterizzati da improvvisa perdita di coscienza con caduta al suolo talora rovinosa, emissione di urlo, oculocefaloverzione sinistra, irrigidimento tonico in estensione dei quattro arti, respiro stertoroso, rossore al volto. In coincidenza con l'esordio delle crisi, modificazione progressiva del comportamento con rallentamento delle acquisizioni linguistiche con impoverimento delle capacità relazionali e di comunicazione verbale, condotta di chiusura e soprattutto comparsa di inerzia ed apatia. Nel corso degli anni ha subito numerosi ricoveri ed eseguito vari accertamenti genetici e metabolici risultati tutti negativi. All'RMN encefalo si evidenzia, quale unico reperto patologico, ipoplasia del verme cerebellare ed in grado minore anche negli emisferi cerebellari; l'EEG si caratterizza per la presenza di numerose bouffées di O lente precedute incostantemente da punte ipovoltate sulle regioni CT dx ed al vertice ed in misura minore in sede CT sin.

La sorella LI, di 29 aa, è affetta da E Focale ed autismo.

Il CGH-ARRAY ha evidenziato una delezione intragenica (banda 7q53) di 127 Kb, coinvolgente l'introne 1 del gene CNTNAP2, riscontrata anche nella sorella affetta ed in entrambi i genitori ma non nel figlio sano.

Autismo ed E ricorrono insieme con una frequenza relativamente alta il che suggerisce la presenza meccanismi sottostanti condivisi. CNTNAP2 è una proteina transmembrana coinvolta nel raggruppamento dei canali del K nelle regioni juxta-paranodali degli assoni mielinizzati e una lunga regione extracellulare che forma un complesso di adesione cellulare neurone-glia con contactin 2 (CNTN2, noto anche come TAG-1), che è necessaria per la corretta localizzazione dei canali K in questa struttura. Così, difetti di mielinizzazione e mislocalization dei canali K nei nodi di Ranvier potrebbero teoricamente portare all'insorgenza di epilessia attraverso due meccanismi: anomalie corticali della migrazione neuronale e una riduzione del numero degli interneuroni GABAergici. Esistono in letteratura evidenze neurobiologiche, genetiche e di neuroimaging che dimostrano il coinvolgimento delle mutazioni del gene CNTNAP2 nell'autismo e dimostrano una connessione tra rischio genetico per l'autismo e coinvolgimento di specifiche strutture cerebrali. Nella presente famiglia, l'aberrazione cromosomica potrebbe essere un fattore predisponente allo sviluppo dell'E e alla associata sintomatologia neuropsichiatrica. Si discute il fenotipo clinico ed eventuali futuri studi genetici.



Ruolo patogeno di una nuova variante intronica del gene SCN1A in una encefalopatia ed epilessia farmacoresistente con stati di male ricorrenti

C. Stipa¹, F. Bisulli¹, L. Licchetta¹, L. Alvisi¹, F. Zara², E. Gennaro², A. Pini³, G. Gobbi³, P. Tinuper¹

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

²Laboratorio di Patologia Muscolare e Neurogenetica, Istituto G. Gaslini, Università di Genova

³Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 32 anni affetto da encefalopatia ed epilessia farmacoresistente con stati di male ricorrenti.

Il paziente è nato a termine da gravidanza normodecorsa dopo travaglio prolungato e ha presentato sofferenza perinatale con difficoltà respiratoria. Fin da subito si è evidenziato un ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo. L'esordio dell'epilessia si è verificato all'età di 5 mesi e mezzo in iperpiressia con una crisi emiclonica sinistra durante il sonno notturno seguita, a poche ore di distanza, da una crisi convulsiva. Da allora il paziente ha continuato ad avere crisi convulsive con e senza febbre, con frequenza plurimensile e prevalentemente nel sonno. Negli anni la frequenza delle crisi è aumentata progressivamente fino a divenire plurisettimanale, con stati di male ricorrenti resistenti alla terapia con benzodiazepine e fenitoina e.v. All'ingresso in reparto il paziente assumeva felbamato, stiripentolo e fenitoina; in coincidenza con l'introduzione del felbamato i familiari avevano notato la comparsa di allucinazioni visive.

L'esame obiettivo neurologico mostrava dismorfismi craniofacciali e grave ritardo delle acquisizioni con eloquio ridotto. All'EEG intercritico si evidenziavano rallentamento dell'attività di fondo bilaterale ed anomalie epilettiformi indipendenti sulle due regioni temporali prevalenti a sinistra. La RMN encefalo mostrava un aumento di ampiezza degli spazi subaracnoidei in fossa cranica posteriore con anche evidenza dei solchi corticali cerebellari. Sulla base di una biopsia muscolare eseguita in altra sede che evidenziava aspetti simil Ragged red, era stata formulata l'ipotesi di encefalopatia mitocondriale non associata a mutazioni di geni noti. Durante il ricovero abbiamo eseguito dosaggio dell'acido lattico su liquor, biopsia muscolare, array CGH e monitoraggio video-EEG prolungato con registrazione di uno stato di male. L'analisi molecolare del gene SCN1A ha mostrato una mutazione (presenza della variante nucleotidica Ivs2+2 T/G nell'introne 2) non presente nei genitori del paziente e di non univoco significato patogeno.

Il caso presenta caratteristiche che lo rendono di difficile inquadramento nosografico. Lo proponiamo per discutere il ruolo patogeno della mutazione del gene SCN1A e per avere suggerimenti su come proseguire l'iter diagnostico e terapeutico.



AULA MAGNA

10:40 – 13:30 Controversie in Epilettologia – età evolutiva
(Coordinatori: G. Gobbi – N. Zamponi)

- 10:40 **Un caso irrisolto...o due?**
F. Beccaria, A. Montagnini, B. Frassine, R. Monni, G. Capovilla (Mantova)
- 10:58 **Overlap emicrania-epilessia-disturbo parossistico del movimento: presentazione di un caso di difficile inquadramento diagnostico**
G.G. Salerno, S. Cappanera, E. Cesaroni, N. Zamponi (Ancona)
- 11:16 **Episodi parossistici di atassia del tronco: semiologia degli eventi e inquadramento diagnostico**
G. Pontrelli, N. Specchio, L. Fusco, A. La Neve, D. Serino, F. Vigevano (Bari, Roma)
- 11:34 **Disturbo del movimento e crisi epilettiche: descrizione di un caso clinico**
F. Torta, C. Davico, M. Casabianca, M. Valerio, R. Vittorini, E. Rainò, S. Ferraris, G. Capizzi (Torino)
- 11:52 **Caso di epilessia farmacoresistente con stati di male ricorrenti**
M.Spanò, G. Di Rosa, M. Neri, S. Guerrera, E. Parisi, A. Nicotera, E. Tripodi, D.L. Sgro, G. Tortorella (Messina)
- 12:10 **Stato di male epilettico occipitale: qual'è la diagnosi sindromica?**
G. Palamara, A. Labate, L. Mumoli, A. Fratto, M. Sturniolo, M.Pantusa, A. Gambardella (Catanzaro, Cosenza)
- 12:28 **Encefalopatia epilettica con stato di male focale dopo episodio febbrile: un nuovo caso di FIRES ?**
I. Contaldo, C. Brogna, V. De Clemente, M.L. Gambardella, G. Olivieri, M. Quintiliani, G. Leo, E. Losito, E. Albamonte, D. Ranalli, S. Pulitanò, M.C. Stefanini, D. Battaglia (Roma)
- 12:46 **Epilessia parziale o encefalite di Rasmussen?**
V. De Giorgis, T. Granata, S. Esposito, P. Veggiotti (Pavia, Milano)
- 13:10 Colazione di Lavoro**



Un caso irrisolto...o due?

F. Beccaria, A. Montagnini, B. Frassine, R. Monni, G. Capovilla

Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale C. Poma. Mantova

Le epilessie ad esordio nei primi mesi di vita rappresentano un capitolo variegato all'interno del quale si possono combinare fattori eziologici di varia natura. Presentiamo i casi clinici di due fratelli che si prestano a discutere tale eventualità.

Caso clinico 1. Alessandro (9 mesi e mezzo). Familiarità positiva per E, anamnesi pre, peri e post-natale mute. Accrescimento regolare. Controllo del capo a 3 mesi, sorriso sociale alla stessa epoca. Prime crisi all'età di 3 mesi, inizialmente interpretate come fenomeni legati alla digestione. Crisi pluriquotidiane, descritte come caratterizzate da sorriso, ammiccamenti palpebrali, associati talora a clonie a carico dell'arto superiore destro o sinistro. Prima osservazione all'età di 4 mesi, la presenza di attività inabituale EEG a carico del vertice suggerisce una eziologia malformativa che non viene confermata da due RMN encefalo. Dopo una iniziale risposta alla terapia con CBZ le crisi si dimostrano farmacoresistenti ed il quadro clinico diviene caratterizzato da ritardo psicomotorio, sindrome ipotonico-normorefflessica aposturale, microcefalia secondaria.

Caso clinico 2. Leonardo (2 anni e 7 mesi). Fratello maggiore di Alessandro. Nasce a termine con parto spontaneo, gravissima sofferenza intrapartum, rianimato ed intubato in sala parto. Sofferenza multiorgano. Trattamento ipotermico per 72 ore. Al termine dell'ipotermia EEG a tipo di suppression-burst, crisi elettriche ed elettrocliniche trattate con PB. Seguito negli anni successivi presso altro Centro. Si configura un quadro di paralisi cerebrale infantile, gravissimo ritardo psicomotorio, microcefalia e crisi farmacoresistenti.

L'illustrazione della documentazione neuroradiologica ed elettroencefalografica dei due fratelli oltre che degli accertamenti sin qui eseguiti porrà in discussione, sottolineando analogie e differenze fra i due casi, la possibilità che si possa trattare di una medesima patologia o di quadri indipendenti. In particolare si considera la possibilità che una ridotta competenza a nascere abbia complicato il quadro clinico del fratello maggiore causando una sofferenza perinatale che è stata evitata nel minore.



*Overlap emicrania-epilessia-disturbo parossistico del movimento:
presentazione di un caso di difficile inquadramento diagnostico*

G.G. Salerno, S. Cappanera, E. Cesaroni, N. Zamponi

*UO Neuropsichiatria Infantile/ Centro Regionale Contro L'Epilessia Infantile
Azienda Ospedaliero – Universitaria Ospedali Riuniti – Ancona*

La comorbidità tra emicrania ed epilessia, sebbene ancora ampiamente discussa, è nota da oltre un secolo. Esiste, inoltre, una correlazione tra epilessia ed altri disordini neurologici parossistici oltre all'emicrania, quali atassia episodica e/o discinesie parossistiche. A tal proposito, di recente, è stato riportato un ampio spettro di fenotipi associati a mutazioni del gene PRRT2 quali convulsioni infantili familiari benigne (IC), discinesie parossistiche chinesigeniche (PKD), emicrania, emicrania emiplegica, atassia episodica sia isolati che associati in differenti combinazioni.

Discutiamo un caso di emicrania, epilessia e disturbo parossistico del movimento di difficile inquadramento diagnostico.

Presentiamo la storia clinica di una paziente di 14 anni con familiarità paterna positiva per cefalea di tipo emicranico. All'età di 8 anni esordio di attacchi emicranici ricorrenti ed episodi critici, indipendenti, durante il sonno, diagnosticati come Epilessia frontale notturna per i quali ha intrapreso terapia con Acido Valproico. Dopo un anno comparsa di episodi di lunga durata caratterizzati da cefalea di tipo emicranico, stato confusionale, alterazione del visus e vertigini senza apparente corrispettivo EEG (video EEG). All'età di 12 anni comparsa di discinesie parossistiche transitorie (video EEG), regredite nell'arco di poche settimane. Dopo due anni di benessere, e dopo sospensione della terapia antiepilettica, recidiva di episodi critici generalizzati, in sonno ed in veglia, associati ad emicrania, precedente o concomitante la crisi.

Nel corso dei vari ricoveri venivano eseguite varie indagini diagnostiche (TAC, RM encefalo, AngioRM, fattori trombofilici) risultate nella norma ed indagine di genetica molecolare per MELAS ugualmente negativa. Gli EEG eseguiti non hanno mostrato franche anomalie parossistiche, ma presenza di anomalie lente focali nelle derivazioni posteriori sia in fase critica che intercritica. L'indagine di genetica molecolare per PRRT2 è ancora in corso

Attualmente, la paziente sta assumendo Topiramato con efficacia.

Il quadro clinico della paziente ci aveva condotto inizialmente all' ipotesi diagnostica di una forma di migralepsy. La recente identificazione di mutazioni nel gene PRRT2 in famiglie con PKD/IC e differenti tipi di emicrania ci ha suggerito un' ipotesi diagnostica alternativa.



Episodi parossistici di atassia del tronco: semiologia degli eventi e inquadramento diagnostico

G. Pontrelli¹, N. Specchio², L. Fusco², A. La Neve¹, D. Serino², F. Vigevano²

¹ Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Bari

² Divisione di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Nel primo anno di vita la semiologia delle crisi epilettiche può essere complessa e la diagnosi differenziale con manifestazioni parossistiche di natura non epilettica talora è di difficile interpretazione. Obiettivo della presentazione è quello di riportare il caso di una lattante di 13 mesi che presenta episodi parossistici di atassia del tronco associata ad ipotono.

E' stata rivista la storia clinica, la diagnostica effettuata ed è stato analizzato il monitoraggio Video-EEG di lunga durata (4 giorni). E' stata valutata la presenza di anomalie intercritiche e analizzato il pattern elettro-clinico critico.

Gravidanza e parto senza problemi. Sviluppo cognitivo e motorio normale.

All'età di 13 mesi in veglia ha presentato due crisi apparentemente generalizzate in veglia di breve durata a distanza di 24 ore circa, precedute da diarrea. A distanza di 1 mese circa la bambina ha iniziato a presentare episodi clinicamente caratterizzati da irritabilità, ipomobilità, difficoltà del controllo del tronco con cadute laterali e retropulsione, a volte associato a dubbio dolore cefalico e vertigine, di durata variabile da 1-2 a 6-7 minuti a coscienza completamente conservata. La remissione è graduale dal punto di vista clinico e, nella maggior parte dei casi, sono seguiti da sonno. La frequenza plurisettimanale. Da un punto di vista EEG gli episodi appaiono caratterizzati da attività lenta, tipo delta, di elevata ampiezza, ipersincrona, sulle regioni posteriori di entrambe gli emisferi, ma anche sul vertice, con lieve prevalenza sulle regioni posteriori dell'emisfero di destra (sono stati registrati 6 episodi in 4 giorni). L'EEG intecritico mostra rare onde lente in sede posteriore. Diagnostica di neuroimaging e metabolica normale.

Si è deciso di iniziare una terapia a base di Carbamazepina anche con un criterio ex adjuvantibus con la quale si è ottenuto un completo controllo sulle manifestazioni (follow-up 6 mesi). La paziente continua ad avere uno sviluppo normale.

Rimane tuttora non chiara la natura degli episodi occorsi, se di origine corticale (epilettica) a favore della quale vi è la stereotipia degli episodi e la risposta alla terapia o da interpretare come manifestazioni parossistiche di natura non epilettica (vertigine parossistica atassie periodiche, equivalenti emicranici) contro tale ipotesi vi è tra gli altri l'elevata frequenza degli episodi). Inoltre nell'ipotesi di episodi di natura epilettica è da chiarire quali strutture corticali siano coinvolte nella correlazione anatomo-elettro-clinica.



Disturbo del movimento e crisi epilettiche: descrizione di un caso clinico

**F. Torta, *C. Davico, *M. Casabianca, *M. Valerio, *R. Vittorini, *E. Rainò, °S. Ferraris, §G. Capizzi*

§Dipartimento di Neuropsichiatria e Pediatria Specialistica, S.C.D.U. Neurologia

**Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile*

°Dipartimento di Pediatria Specialistica

A.S.O. OIRM - S. Anna Torino; Università degli Studi di Torino

Descrizione di un caso con esordio improvviso di disturbo del movimento associato a crisi epilettiche in un bambino di 4,5 anni.

Descrizione del percorso diagnostico e delle terapie impiegate.

Anamnesi personale e familiare silente. Bambino di 4 anni e mezzo giunge in urgenza per insorgenza di episodio di verosimile natura critica caratterizzato da: parestesie all'arto superiore sinistro (AS sx), sensazione di fame d'aria, cui seguono ipotonia e perdita di coscienza di qualche secondo con successiva ripresa spontanea; persistono una ipoestesia all' AS sx e ipertono omolaterale con mano ad ostetrico, cui seguono deviazione del capo a sx con ipertono generalizzato e clonie diffuse, della durata complessiva di circa 5 minuti con ripresa spontanea senza deficit. Nei giorni successivi, all'E.O.N. si rilevano movimenti involontari alle dita di tipo atetoide, discinesie linguali e un aumento dell'area riflessogena soprattutto a livello patellare sx. Il bambino presenta episodi accessuali, spesso lateralizzati (sia a sinistra che a destra), associati a parestesie e caratterizzati da movimenti distonici agli arti. Concomita un disturbo dell'equilibrio con cadute frequenti. Esegue: screening trombofilico ed RMN encefalo di norma ed EEG, inizialmente normali. Dopo un mese di parziale remissione dei sintomi, ricompaiono crisi lateralizzate, dapprima prevalentemente a sinistra, successivamente coinvolgenti anche l'emilato di destra, caratterizzate da arresto delle attività di circa 30 secondi, ipertono e impotenza funzionale dapprima a sx poi generalizzati, deviazione di capo e sguardo, talora con riduzione del contatto, a risoluzione spontanea in apiressia. Seguono altri episodi analoghi e si inserisce VPA. L'EEG mostra anomalie irritative per lo più in sede centro temporale prevalentemente a destra. Ripete RMN encefalo e midollo, di norma. Persistono episodi caratterizzati da sensazione di formicolio, seguiti talvolta da contrazione degli arti intensa e dolorosa della durata di alcuni secondi; all'E.O.N. si rilevano nuovamente un incremento dell'area riflessogena, una deambulazione autonoma presente ma su base moderatamente allargata con instabilità e oscillazioni soprattutto alla marcia sulle punte e in tandem. Non disturbi della sfera emotivo-affettiva. Effettua EEG che mostra una sofferenza emisferica destra e la presenza di complessi lenti bifasici, si inserisce desametasone, nel sospetto di patologia infiammatoria-immunitaria, con relativo beneficio in termini riduzione degli episodi. Si effettua puntura lombare e si instaura terapia con IVIG con netto miglioramento del quadro clinico.

Viene riscontrata una positività agli anticorpi anti recettore-NMDA su siero.

Il quadro sembrerebbe deporre per un caso di encefalite da anticorpi anti NMDA anche in relazione alla buona risposta alle IVIG.



Caso di epilessia farmacoresistente con stati di male ricorrenti

M.Spanò, G. Di Rosa, M. Neri, S. Guerrera, E. Parisi, A. Nicotera, E. Tripodi, D.L. Sgro, G. Tortorella

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, UOC di Neuropsichiatria Infantile. Policlinico Universitario "G. Martino" Messina

Riportiamo il caso di una ragazzina di 14 anni affetta da epilessia farmaco resistente ad esordio precoce con ricorrenti Stati di Male Epilettico e grave compromissione neuro evolutiva. Secondogenita, nata alla 36° settimana da gravidanza normodecorsa, esitata in TC per rottura intempestiva delle membrane amniocoriali. L'esordio critico avveniva all'età di 7 mesi, in corso di otite media febbrile, con plurimi episodi critici in sonno di tipo generalizzato; inoltre la piccola presentava ritardo dello sviluppo psicomotorio. L'EEG risultava nella norma. Avviata terapia antiepilettica con valproato di sodio a posologia crescente e con buon controllo critico per oltre 7 anni. Dall'età di 7 anni fino ai 13, la paziente ha manifestato crisi plurimensili a semeiologia variabile che hanno configurato solo in due occasioni il verificarsi di stato di male epilettico. Parziale controllo critico con valproato di sodio, lacosamide e levetiracetam. In atto la paziente presenta crisi plurisettimanali a semeiologia parziale con secondaria generalizzazione, con stati di male mensili, deambulazione di tipo atassica, ipotonia generalizzata di grado lieve, scoliosi deformante progressiva con utilizzo di un busto, ritardo cognitivo a maggiore interessamento del versante del linguaggio; effettua terapia farmacologica con Pb, DPH, EN, Hydro-cortisone. L'EEG presenta pattern caratterizzato da onde delta ipervoltate, monomorfe, a prevalente localizzazione anteriore, con punte focali sovraiscritte. Gli esami ematochimici di routine, metabolici (amminoacidemia ed uria-ac organici urinari, dosaggio acil carnitina,), autoimmunitari-coagulativi, virali, genetici (cariotipo, MECP2, Prader-Willi, PolG 1) sono risultati nella norma; tranne un modico rialzo acido lattico e costante carenza marziale. Indagini neurofisiologiche nella norma (VCM+VCS+ EMG+PEV+ABR), ultima RMN cerebrale ha evidenziato "minima iperintensità in sostanza bianca pericorticale in prossimità corno frontale e capsula anteriore interna dx"

Le numerose indagini diagnostiche effettuate non hanno mostrato significative evidenze etiopatogenetiche nel caso riportato: in particolare lo studio del gene POLG è risultato negativo mentre è in corso lo studio del gene SCN1A e CGH-array. Per i valori modicamente elevati dell'acido lattico abbiamo avviato supplementazione con Coenzima Q10, carnitina e riboflavina. Proponiamo la discussione di questo caso per ottenere suggerimenti sull'inquadramento nosografico e/o sindromico e sull'iter diagnostico etiopatogenetico.



Stato di male epilettico occipitale: qual'è la diagnosi sindromica?

G. Palamara,¹ A. Labate,¹ L. Mumoli,¹ A. Fratto,¹ M. Sturniolo,² M. Pantusa,¹ A. Gambardella¹⁻²

¹ Istituto di Neurologia, Università Magna Græcia, Catanzaro

² Istituto di Scienze Neurologiche, CNR, Piano Lago, Mangone, Cosenza

Lo stato di male epilettico (SE) in età pediatrica può costituire una sindrome a se stante o rappresentare l'esordio di una sindrome epilettica. Inoltre una piccola proporzione in età pediatrica può sottendere una causa secondaria. Negli ultimi anni, infatti, è divenuta sempre più frequente la diagnosi di encefaliti autoimmuni (da anticorpi anti-GAD, anti-VGKC (Kv1.1, Kv1.2), anti-NMDAR, anti-AMPA (GluR1/2/3), anti tireoperossidasi) quali sindromi precipitate da uno stato di male epilettico.

Un ragazzo di 14 anni alcuni giorni dopo la comparsa di sintomi simil influenzali con cefalea tipo emicrania e febbre elevata (39-40°C) presentava uno stato di male convulsivo caratterizzato da una iniziale versione del capo a sinistra. Per tale motivo veniva ricoverato e trattato con boli di valproato e midazolam. Tuttavia nel corso della degenza continuava a presentare con frequenza pluriquotidiana episodi altamente stereotipati caratterizzati dalla iniziale visione di palline rosse nell'emicampo visivo di sinistra, seguita dopo pochi secondi da versione del capo e degli occhi verso sinistra, talora scosse di nistagmo, automatismi gestuali a carico della mano destra (movimento tipo "strofinare le dita") e oro buccali, della durata di 1 minuto circa, associati a perdita del contatto della durata variabile da secondi a minuti. Al termine il paziente lamentava nausea e vomito e non ricordava interamente l'episodio. Eseguiva pertanto un esteso screening infettivologico sia su siero sia su liquor risultato negativo; e di imaging (RM e TC encefalo con e senza M.d.C, TC torace) che risultavano nella norma.

Dieci giorni dopo l'esordio della sintomatologia suddescritta il paziente veniva trasferito presso l'U.O. di Neurologia a Catanzaro in terapia con midazolam e valproato. All'ingresso, l'esame obiettivo neurologico mostrava un deficit del retto laterale di sinistra e un nistagmo esauribile orizzontale e verticale. Il paziente veniva sottoposto ad una estesa batteria di esami clinico strumentali: un monitoraggio intensivo video-EEG che evidenziava un rallentamento globale dell'elettrogenesi cerebrale e frequenti crisi occipitale bilaterali con talora un esordio verosimile a carico dell'emisfero destro; ricerca su siero e liquor di anticorpi anti-potassio, anti GAD-65, anti-transglutaminasi IgA, anticorpi anti GQ1b IgM e IgG, antifosfolipidi IgG e IgM, IgE, MPO, PR3, anti acido glutammico decarbossilasi, anti-NMDAR, AMPAR, GABA(B), LGI1, Caspr2 tutt'ora in corso; una RM dell'encefalo che nelle sequenze FLAIR e DWI mostrava una iperintensità di segnale a carico della capsula esterna bilateralmente. Veniva aggiunta in terapia l'oxcarbazepina e nella ipotesi di una encefalite autoimmune veniva effettuata anche una terapia e.v. con immunoglobuline e metilprednisolone con progressiva diminuzione della frequenza ed intensità delle crisi.

Lo stato di male epilettico rappresenta l'emergenza neurologica più comune in età pediatrica. Tra le possibili cause sintomatiche è necessario escludere cause infettive o l'esordio di una encefalite autoimmune al fine di intraprendere precocemente un trattamento immunosoppressivo tale da ovviare a susseguenti deficit cognitivi irreversibili o epilessia farmaco-resistente. E' tuttavia possibile che il presente caso nasconda altre potenziali diagnosi alternative.



Encefalopatia epilettica con stato di male focale dopo episodio febbrile: un nuovo caso di FIRES ?

I. Contaldo, C. Brogna, V. De Clemente, M.L. Gambardella, G. Olivieri, M. Quintiliani, G. Leo, E. Losito, E. Albamonte, D. Ranalli, S. Pulitanò, M.C. Stefanini, D. Battaglia

Policlinico Gemelli - Roma

Adolescente maschio di sedici anni, in anamnesi emicrania dall'età di 4 anni e DOC Dall'età di 9 anni in trattamento psicoterapico. A 16 anni comparsa di febbre e linfadenomegalia. Dopo 4 gg dall'esordio dei sintomi comparsa di uno stato confusionale seguito da una crisi apparentemente generalizzata. Il paziente è ospedalizzato e sottoposto a PL con esame chimico-fisico e microbiologico, indagini sierologiche, indagini immunologiche, metaboliche, TC cranio, RMN cranio. Tutti gli esami sono risultati negativi. L'EEG attività lente diffuse in assenza di anomalie parossistiche. Successivamente si osservano crisi focali pluriquotidiane con clonie periorali e palpebrali sinistre, con o senza generalizzazione secondaria senza risposta al trattamento con AED convenzionali, fino alla comparsa di stato di male focale per cui è necessario ricovero in ambiente intensivo. Il monitoraggio EEG mostra attività delta ampia e diffusa e scariche critiche centro-temporali bilaterali seguite da lunghi periodi di sequenze di polipunte-onda lenta ritmiche a 1 Hz. Persiste la negatività delle indagini di laboratorio e neuroradiologiche. Nel sospetto di una encefalite autoimmune si procede a ricerca di anticorpi onconeurali e contro la superficie neuronale e si intraprende trattamento con corticosteroidi ed immunoglobuline. Dopo pochi giorni si osserva un graduale e progressivo miglioramento con riduzione in frequenza e durata delle crisi focali e miglioramento del ritmo di fondo. Il paziente non presenta crisi a partire da 2 settimane dopo il trattamento immunosoppressivo. Attualmente è in buone condizioni cliniche generali ma presenta difficoltà nella memoria a breve termine. Il follow-up EEG mostra una riorganizzazione dell'attività di fondo con la persistenza di attività lente sulle regioni frontotemporali. In atto il trattamento con CBZ, TPM e deltacortene. Lo screening per anticorpi onconeurali e contro la superficie neuronale è risultato negativo.

La FIRES è una encefalopatia epilettica a patogenesi immune con una prognosi sfavorevole nella maggior parte dei casi per lo sviluppo di una epilessia farmaco resistente e deterioramento cognitivo. Il caso descritto può essere inquadrato nell'ambito della FIRES per la comparsa dell'encefalopatia epilettica immediatamente dopo un episodio febbrile in assenza di markers laboratoristici e neuro radiologici di patologia infettivo/infiammatoria o degenerativa del SNC. Sebbene il follow-up del nostro paziente sia ancora molto breve possiamo sottolineare la buona e rapida risposta clinica al trattamento immunosoppressivo combinato con corticosteroidi ed immunoglobuline iv con controllo delle crisi e progressivo miglioramento dell'attività elettrica cerebrale di base.



Epilessia parziale o encefalite di Rasmussen?

V. De Giorgis, T. Granata[§], S. Esposito[§], P. Veggiotti**

**Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia. [§]Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

Descriviamo la clinica, il quadro EEG e le neuroimmagini di una paziente che presenta un'epilessia con crisi parziali, emiparesi sinistra, deterioramento cognitivo e quadro neuroradiologico caratterizzato da progressiva atrofia cortico-sottocorticale dell'emisfero cerebrale destro di difficile inquadramento diagnostico.

Paziente di 12 anni, familiarità negativa per epilessia e patologie NPI. Normale sviluppo psicomotorio fino a 3 anni, in seguito comparsa di "difficoltà nella deambulazione" (intrarotazione bilaterale dei piedi), negli anni successivi progressivo peggioramento dell'obiettività neurologica con comparsa di emiparesi sinistra con ROT aumentati, atteggiamento dell'arto superiore in semiflessione e pronazione, segno del coltello a serramanico, ipertono all'arto inferiore con RCP in estensione e clono. Il livello intellettivo riferito nella norma fino alla scuola elementare (non effettuate valutazioni) ha mostrato un deterioramento nel corso degli anni (WISC-III a 10 aa: QIT 75, QIV 80, QIP 76; WISC-III a 12aa: QIT 69, QIV 71, QIP 86). Dall'età di 6 anni episodi critici caratterizzati da ipertono in estensione con clonie dell'AS sx, di pochi secondi e/o episodi di ipostenia con parestesie alla mano sinistra, plurisettimanali, resistenti alle terapie con CBZ, LEV, OXC, LTG.

Si mostreranno:

- 1) l'evoluzione del tracciato EEG nel corso degli anni e le crisi registrate.
- 2) le immagini di RMN encefalo indicative di evoluzione del quadro: alla prima RMN encefalo (2003) asimmetria dei solchi corticali per maggior dilatazione a destra in area motoria; al successivo controllo (2011) marcatata progressione dell'atrofia cortico-sottocorticale e gliosi sottocorticale fronto-insulare destra; all'ultimo controllo nel 2012 stazionarietà del quadro neuroradiologico.
- 3) le indagini in ambito metabolico, infiammatorio e autoimmunitario su sangue e liquor eseguite fino ad ora.

Questo complesso quadro evolutivo (emiparesi destra, deterioramento cognitivo, epilessia parziale farmaco-resistente, progressione di un'atrofia cerebrale destra alla RMN encefalo) entra in diagnosi differenziale con l'Encefalite di Rasmussen.

Verranno discusse tutte le ipotesi diagnostiche alternative.



AULA MAGNA

14:00 – 16:45 Controversie in Epilettologia – età adulta

(Coordinatori: A. La Neve – F. Monti)

- 14:00 **Paziente con leucoencefalopatia e stati di male non convulsivi ricorrenti. Quale associazione?**
L. Di Vito, F. Bisulli, C. Stipa, B. Mostacci, L. Alvisi, P. Tinuper (Bologna)
- 14:18 **Caso di MELAS “problematico” nella gestione clinica e nell'inquadramento genetico**
C. Pizzanelli, F. Giorgi, M. Mancuso, G. Ali, M. Guida, L. Caciagli, F. Basolo, G. Fontanini, P. Moretti, U. Bonuccelli (Pisa)
- 14:36 **Malattia di Behçet associata ad Epilessia generalizzata con spiccata fotosensibilità**
M. Morreale, A. Zarabla, A. Albanesi, P. Pulitano, A. Francia, O. Mecarelli (Roma)
- 14:54 **Farsi due risate...critiche!**
G. d'Orsi, M.G. Pascarella, M. Trivisano, F. Pacillo, M.T. Di Claudio, G. Grilli, G. Ambrosetto, L.M. Specchio (Foggia, Bologna)
- 15:14 **Encefalite monoemisferica progressiva con prevalente espressione limbica in un paziente di 82 anni: una variante dell'encefalite limbica o una rasmussen dell'anziano?**
G. Assenza, A. Benvenga, F. Assenza, G. Salomone, M. Corbetto, C. Campana, G. Pellegrino, Y. Errante, C.C. Quattrocchi, M. Onetti, F. Giangaspero, F. Vernieri, M. Tombini (Roma)
- 15:32 **Encefalopatia infiammatoria uniemisferica senza epilessia parziale continua in una donna di 49 anni. Un caso di encefalite di Rasmussen?**
F. Deleo, G. Didato, V. Pelliccia, C. Labate, R. Spreafico, F. Villani (Milano, Torino)
- 15:50 **Cefalea ed alterazioni EEG critiche**
F. Dainese, F. Mainardi, V. Poloni, F. Paladin (Venezia)
- 16:08 **Psicosi in nuova diagnosi di epilessia, quale natura? Occasione per una review**
F. Pizzo, A. La Licata, F. Chiarello, M. Moretti, B. Chiocchetti, M. Paganini (Firenze)
- 16:26 **Sincope indotta da tosse: un potenziale errore diagnostico**
H. Ausserer, F. Brigo, F. Tezzon (Merano)

Paziente con leucoencefalopatia e stati di male non convulsivi ricorrenti. Quale associazione?

L. Di Vito, F. Bisulli, C. Stipa, B. Mostacci, L. Alvisi, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Presentiamo il caso di una paziente affetta da epilessia parziale con stati di male non convulsivi ricorrenti e multiple lesioni della sostanza bianca ad andamento evolutivo.

Paziente di 32 anni. A 30 anni riscontro occasionale di lesioni della sostanza bianca, di cui nei controlli successivi si è dimostrata la disseminazione spaziale e temporale sulla base della quale nel luglio u.s. è stata posta diagnosi di sclerosi multipla e intrapresa terapia con Copaxone.

A 1 e 3 anni la paziente ha presentato due crisi in apiressia caratterizzate da perdita di coscienza e atonia della durata di pochi sec. Dai 3 anni in terapia con Acido Valproico che viene sospeso all'età di 10 anni. Non si sono più verificati episodi fino ai 15 anni quando presenta una crisi tonico clonica e la terapia antiepilettica (Acido Valproico e Lamotrigina) viene ripristinata. A 18 anni, in occasione della sospensione della terapia per intervento di appendicectomia, presenta una nuova crisi tonico clonica.

Nello stesso periodo compaiono episodi a frequenza pluriannuale caratterizzati da: fissità dello sguardo, arresto dell'azione in corso e dell'eloquio (la paziente riferisce di comprendere ciò che le viene detto ma di non riuscire a rispondere) della durata di qualche minuto a cui può far seguito una crisi emiclonica dx (versione del capo verso destra, abduzione e clonie dell' AS destro). Al termine è presente confusione postcritica per diversi minuti.

Dai 30 anni progressivo incremento della frequenza delle crisi divenute prima mensili e poi plurisettimanali nonostante vari tentativi terapeutici con diverse associazioni farmacologiche (VPA, LTG, PB, LEV, CBZ, TPM).

A 31 anni primo stato di male non convulsivo caratterizzato da ricorrenza nella stessa giornata di prolungati episodi di arresto dell'eloquio trattato efficacemente con infusione di Diazepam ev.

Al momento della nostra osservazione la paziente presentava un'obiettività neurologica sostanzialmente negativa. Durante il ricovero ha eseguito i seguenti accertamenti:

RMN con studio AgioRMN venoso e arterioso: focali aree di iperintensità di segnale nelle sequenze a TR lungo a livello della sostanza bianca della corona radiata di destra, in regione retro e paratrigonale ed a sede sottocorticale frontale e parietale bilaterale non captanti il mdc. Potenziali evocati visivi: nella norma. Esame ultrastrutturale di biopsia cutanea: nella norma. Screening trombofilie: negativo. Rachicentesi: presenza di bande oligoclonali.

Nel corso del monitoraggio video-EEG sono stati documentati 3 episodi di stato di male parziale caratterizzati clinicamente da afasia espressiva, ipertono e clonie all'arto superiore destro. Dal punto di vista EEG era evidente un'attività parossistica sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra. Gli stati di male sono stati trattati efficacemente con infusione di Levetiracetam 1 g in bolo.

Il caso risulta di difficile inquadramento nosografico ed eziologico. Lo proponiamo per discutere la possibile correlazione tra le lesioni della sostanza bianca e l'epilessia della paziente e le indicazioni sul proseguimento dell'iter diagnostico e terapeutico.



Caso di MELAS “problematico” nella gestione clinica e nell’inquadramento genetico

C. Pizzanelli¹, F. Giorgi¹, M. Mancuso¹, G. Ali², M. Guida¹, L. Caciagli¹, F. Basolo², G. Fontanini², P. Moretti¹, U. Bonuccelli¹

¹U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

²Divisione di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

La diagnosi di encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi stroke-like (MELAS) si basa sulla combinazione di caratteristiche cliniche e test genetici. L'epilessia rappresenta uno dei più comuni sintomi iniziali. Si descrive il caso di una paziente di 20 anni seguita presso il nostro Centro ed affetta da probabile MELAS.

E.H., femmina. All'età di 13 anni prima crisi epilettica generalizzata tonico-clonica ed ulteriori 3 episodi ravvicinati all'età di 14 anni per cui ha iniziato AEDs. Nel dicembre 2010, all'età di 18 anni, esteso ictus ischemico temporo-parieto-occipitale sinistro con marcati segni di massa e deterioramento dello stato neurologico fino al coma, per cui è stata sottoposta a craniectomia decompressiva; nel post-operatorio, stato epilettico focale secondariamente generalizzato trattato con Propofol e Midazolam con successo. Al risveglio, la paziente presentava emianopsia destra e tetraparesi correlata anche a severa neuropatia assonale; in questa fase assumeva LEV, LTG e DPH. Nel gennaio 2012 ictus ischemico occipito-calcarino destro con conseguente cecità corticale completa. Nel marzo 2012 estensione dell'ischemia recente complicata da stato epilettico focale motorio trattato con Propofol, Midazolam, LCM. Nel luglio 2012 ictus ischemico fronto-insulare sinistro e fronto-opercolare basale destro con conseguente afasia di Broca e anartria. La paziente è trattata con Coenzima Q10 in cronico e con L-arginina e.v nelle recidive di ictus. Le analisi genetiche per le più comuni mutazioni MELAS (MT-TL1) e per altre mutazioni mitocondriali (ANT1, TWINKLE, TK2, POLG) sono risultate negative. La biopsia muscolare non ha mostrato fibre *ragged red* e la biopsia cerebrale ha escluso altre ipotesi diagnostiche, come la vasculite cerebrale.

Poniamo in discussione questo caso per l'estrema complessità nella gestione clinica ed il “problematico” inquadramento definitivo data l'assenza di diagnosi genetica.

Malattia di Behçet associata ad Epilessia generalizzata con spiccata fotosensibilità

M. Morreale, A. Zarabla, A. Albanesi, P. Pulitano, A. Francia, O. Mecarelli

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

La *malattia di Behçet* è determinata da una patologia infiammatoria cronica multisistemica da causa sconosciuta che coinvolge vari organi ed apparati (cute, occhio, scheletro, etc) ed anche il SNC (Neuro-Behçet). Le crisi epilettiche non sono molto frequenti e per lo più sono state descritte come parziali (>temporali). Presentiamo un caso clinico di m. di Behçet associata invece ad epilessia generalizzata con crisi per lo più scatenate da stimoli luminosi. Descrizione del caso clinico: VL, femmina, 25 aa. Anamnesi familiare: zio paterno affetto da ritardo mentale ed epilessia, deceduto a 33 aa per morte improvvisa; sorella maggiore con tireopatia multinodulare e ipertiroidismo; sorella minore con ovaio micropolicistico bilaterale. Anamnesi patologica: all'età di 18 mesi *artrite reumatoide monoarticolare* (ASA per 6 mesi con remissione della sintomatologia). A 4 aa prima crisi GTC, scatenata da stimoli visivi. Terapia con VPA per un periodo imprecisato. Successive sporadiche crisi dall'età di 13 aa, sempre scatenate da stimoli luminosi, trattate prima con VPA e poi con OXC+VPA. A 16 aa comparsa di *afte*, prima *buccali* e poi *vaginali*, recidivanti. All'età di 22 aa netto incremento delle crisi GTC (sia provocate da stimoli luminosi che in sonno; Th AE modificata: PB + LEV) e comparsa di: - *reazione fotosensibile cutanea*; - *pseudo follicolite* al viso ed al tronco; - *riduzione acuità visiva* (OS>OD) da *uveite* (terapia steroidea endoculare). Screening autoanticorpale negativo. Non eseguito il Pathergy test. La tipizzazione HLA evidenziava però positività dell'allele HLA B51/B52. Nonostante ciò e la presenza di un quadro clinico suggestivo di M. di Behçet, veniva posta diagnosi di artrite reumatoide giovanile sieronegativa. Da luglio 2011 (24 aa), *ricorrenti crisi GTC*, per lo più scatenate da stimoli luminosi ambientali intermittenti (come ad esempio l'accensione improvvisa della luce al risveglio mattutino). Nei primi mesi del 2012 (25aa) nuovi episodi di *uveite* (> OS) per cui la paziente veniva inviata presso la Clinica Oculistica del Policlinico Umberto I e sottoposta ad intervento chirurgico e a trattamento cortisonico per via endoculare e per os. Inoltre, comparsa di episodiche artralgie a carico delle piccole articolazioni delle mani. Da allora la paziente è anche seguita presso l'Ambulatorio per l'Epilessia ed il Servizio di Neuroimmunologia della Clinica Neurologica de La Sapienza. Sono stati eseguiti:- screening autoanticorpale, ormonale e trombofilico completo; Video-EEG; - RM ed Angio-RM cerebrale; - SPET cerebrale

E' stata quindi posta diagnosi di Malattia di Behçet associata ad Epilessia generalizzata con crisi TC (e spiccata fotosensibilità). Alla terapia con cortisonici ed AE (VPA 1000 mg/die e PB 100 mg/die) da circa 6 mesi è stata aggiunta colchicina 1 mg/die. Da allora: - netto miglioramento della sintomatologia oculare, cutanea e articolare; - assenza di crisi epilettiche; - netta riduzione della risposta fotosensibile all'EEG.

Il caso viene presentato per discutere, tra l'altro, i seguenti punti:

si tratta nel nostro caso di un'associazione casuale (Behçet/Epilessia) o è possibile ipotizzare un meccanismo "infiammatorio" comune alla base delle due patologie?

È necessario uno studio genetico più approfondito ?

è possibile che il trattamento antinfiammatorio abbia contribuito a tenere sotto controllo anche la patologia epilettica? E come proseguire con la terapia? L'uveite (da m. di Behçet) può avere un ruolo nel determinismo della spiccata fotosensibilità (ora anch'essa ridotta dopo colchicina)?



Farsi due risate...critiche!

G. d'Orsi, M.G. Pascarella, M. Trivisano, F. Pacillo, M.T. Di Claudio, G. Grilli, G. Ambrosetto**, L.M. Specchio*

Centro Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti Foggia

** Radiologia, Ospedali Riuniti di Foggia*

*** Clinica Neurologica, Università di Bologna*

Paziente di sesso femminile, 25 anni, con anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota mute. Dall'età di 23 anni, comparsa di episodi critici caratterizzati da incostante distorsione del visus (“...vedo le persone a scatti...come burattini...”), rottura del contatto, franca risata, possibili automatismi gestuali bilaterali, della durata di circa un minuto, seguiti da graduale ripresa con difficoltà di espressione e comprensione verbale. L'attuale cadenza critica è circa mensile; alcuni trattamenti farmacologici (CBZ, CLB, LEV) non hanno recato un completo controllo. L'EEG intercritico ha documentato la presenza di asincrone anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporali e zigomatiche bilateralmente, con prevalenza a destra, svelate da oscillazioni del livello di vigilanza e da sonno leggero NREM ben strutturato. Dalla visione di filmati domiciliari e da registrazioni video-poligrafiche prolungate sono stati osservati tre episodi critici caratterizzati clinicamente da una prima fase, della durata di circa 15 secondi, con improvvisa risata, “naturale”, contagiosa e associata ad una espressione facciale di felicità, con una corrispettiva attività parossistica a possibile genesi dalle derivazioni temporali e zigomatiche di destra (T4-Av, Zig dx - Av), lieve incremento della frequenza cardiaca e ipopnea. Successivamente, comparsa di una seconda fase, della durata di circa 20 secondi, caratterizzata clinicamente da una risata “innaturale”, forzata, meccanica e a scatti, non accompagnata ad una sensazione di felicità, e associata ad automatismi di pedalamo, con un corrispettivo EEGgrafico rappresentato da una attività parossistica prevalente sulle derivazioni anteriori di destra (F8-Av); concomitante incremento della frequenza cardiaca con irregolarità del respiro toracico (“clono espiratorio”). In una occasione, secondaria generalizzazione. La RMN encefalo ha mostrato “...una lieve dilatazione del corno temporale del ventricolo laterale e lieve riduzione dell'ippocampo di destra...sulle immagini a TR lungo piccole focalità iperlucenti in periventricolare sinistra e in frontale sottocorticale bilaterale...”.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- la semeiologia critica e il corrispettivo video-poligrafico; 2- le implicazioni fisiopatologiche sottese al quadro epilettologico (risata a componente affettiva con coinvolgimento di strutture temporo- basali, seguita da risata a componente motoria con coinvolgimento di strutture frontali?); 3- l'eziologia; 4- la rivalutazione della RM cerebrali.



Encefalite monoemisferica progressiva con prevalente espressione limbica in un paziente di 82 anni: una variante dell'encefalite limbica o una rasmussen dell'anziano?

G. Assenza¹, A. Benvenga¹, F. Assenza¹, G. Salomone¹, M. Corbetto¹, C. Campana¹, G. Pellegrino¹, Y. Errante², C.C. Quattrocchi², M. Onetti³, F. Giangaspero⁴, F. Vernieri¹, M. Tombini¹

Neurologia Clinica, Università Campus Biomedico di Roma
Diagnostica per Immagini, Università Campus Biomedico di Roma
Anatomia Patologica, Università Campus Biomedico di Roma
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università La Sapienza di Roma

Riportiamo il caso di un paziente di 82 anni, affetto da artrite reumatoide e pregressa ischemia parietale destra, ricoverato presso il nostro dipartimento in merito a ricorrente stato di male epilettico non convulsivo accompagnato da progressiva atrofia monoemisferica a principale coinvolgimento ippocampale. Gli anticorpi onco-neurali così come gli anticorpi anti-VGKC, -NMDAR, -LGI1, -CASPR2, -AMPA1-2, -GABA_B sono risultati assenti. La TC total body era normale. L'autopsia ha escluso la presenza di alcun tumore e ha concluso per una diagnosi di encefalite autoimmune per la presenza di lieve infiltrato linfocitico con gliosi reattiva e atrofia dell'emisfero destro con prevalente coinvolgimento ippocampale.

Il nostro caso pertanto si identifica come un encefalopatia infiammatoria autoimmune, con principale coinvolgimento ippocampale con nelle Encefaliti Limbiche, ma decorso cronico, progressivo e monoemisferico come nell'encefalite di Rasmussen. L'età di insorgenza era molto atipica per una Encefalite di Rasmussen. Il crescente numero di casi atipici di Encefalite di Rasmussen e di Encefaliti Limbiche riportate in letteratura, rivela come i criteri diagnostici siano talora insufficienti per classificare univocamente singoli casi di Encefaliti Autoimmuni.

Il nostro caso solleva il dubbio se differenziali differenti Encefaliti Autoimmuni possano rappresentare un unico spettro nosografico continuo dove le encefaliti limbiche e l'encefalite di Rasmussen possono essere considerate come le sindromi cliniche più comuni.

Encefalopatia infiammatoria uniemisferica senza epilessia parziale continua in una donna di 49 anni. Un caso di encefalite di Rasmussen?

F. Deleo, G. Didato, V. Pelliccia, C. Labate, R. Spreafico, F. Villani*

*U.O. di Epilettologia Clinica e NFS, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta” – Milano. *U. O. di Neurologia, A. O. Ordine Mauriziano di Torino*

L'encefalite di Rasmussen (RE) è una patologia ad eziologia sconosciuta, patogenesi infiammatoria e progressiva atrofia mono-emisferica, clinicamente caratterizzata da epilessia focale farmaco-resistente, epilessia parziale continua (EPC) e deficit neurologici focali ad andamento ingravescente. L'esordio è di solito infantile, ma sono descritti rari casi a decorso atipico con esordio in età adolescenziale o adulta. Viene descritto il caso di una donna con esordio a 49 anni di segni e sintomi di disfunzione cerebrale emisferica sinistra ad andamento ingravescente ed epilessia con stati di male focali, senza epilessia parziale continua.

Donna, 50 anni, familiarità, storia personale e patologica remota non significative. Esordio all'età di 49 anni, in apparente pieno benessere, di un disturbo del linguaggio prevalentemente espressivo. Dopo due mesi si associava al deficit fasico anche un deficit stenico, a carico inizialmente dell'arto inferiore destro con associata difficoltà di deambulazione, successivamente anche dell'arto superiore omolaterale. Dopo altri 3 mesi giungeva all'osservazione medica per uno stato focale di difficile controllo, trattato con benzodiazepine e valproato di sodio endovena. Risolto lo stato, da un punto di vista obiettivo era evidente una emisindrome destra. Venivano inoltre eseguiti vari EEG: attività lenta emisferica sx con frammenti alcuni elementi a morfologia epilettiforme. Una RM encefalo evidenziava: atrofia emisferica sx con associata diffusa alterazione della sostanza bianca omolaterale. Un esame del liquor escludeva una origine infettiva del disturbo. Il dosaggio degli autoanticorpi di base non rivelava alterazioni degne di nota, tuttavia il dosaggio degli anticorpi anti Glu-R3 risultava positivo. Dopo questo primo stato di male la paziente iniziava una terapia antiepilettica cronica con valproato di sodio e clonazepam. Veniva successivamente eseguita una biopsia cerebrale che mostrava un processo infiammatorio di tipo cronico, motivo per cui eseguiva ciclo di steroide endovenoso ad alte dosi seguito da una terapia cronica con prednisone. Con queste terapie si è osservato un importante ma solo temporaneo miglioramento dell'emisindrome e della funzione fasica, inoltre pochi mesi dopo si verificavano altri due stati di male epilettico, sempre di tipo focale motorio. Dopo quattro mesi dalla somministrazione di steroide ad alte dosi e undici mesi dopo l'esordio dei primi sintomi, si iniziava ciclo con immunoglobuline endovena, il cui beneficio è ancora in fase di valutazione clinica.

Il quadro clinico non risulta di semplice interpretazione. I reperti istologici, l'andamento evolutivo e la risposta, seppur parziale, ai trattamenti farmacologici effettuati depongono per una origine immunomediata/infiammatoria del disturbo. La distribuzione uniemisferica del processo e il difficile controllo farmacologico dell'epilessia suggeriscono una possibile RE ad esordio adulto. Si discutono pro e contro di tale diagnosi, in particolare per quanto riguarda l'esordio “neurologico” con importante atrofia uniemisferica già presente, la relativa benignità della sintomatologia epilettica e l'assenza di EPC. Una diagnosi precisa è importante per guidare le scelte terapeutiche, soprattutto considerando rischi e benefici dei trattamenti di elezione della RE (immunosoppressione, steroidi cronici ad alte dosi, chirurgia emisferica).



Cefalea ed alterazioni EEG critiche

F. Dainese¹, F. Mainardi², V. Poloni¹, F. Paladin¹

1Centro Epilessia, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia

2 Centro Cefalee, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia

Paziente di 17 aa, presenta familiarità positiva per emicrania (nonna paterna e padre con storia di emicrania senza aura), non familiarità per epilessia o convulsioni febbrili.

Nata da parto eutocico, gravidanza normodecorsa. Sviluppo regolare.

Studentessa. Destrimane.

Non convulsioni febbrili.

Dall'età di 6 anni episodi di cefalea che nel corso degli anni sono progressivamente incrementati per frequenza attualmente circa settimanale ed appaiono caratterizzati da cefalea fronto-temporale con alternanza di lato, di tipo pulsante e di intensità forte, associata a nausea, fono foto ed osmofobia, incrementati dall'attività fisica. Tali episodi hanno durata di 12-48 ore, non appaiono mai preceduti od associati a fenomeni a tipo aura.

Da un anno e mezzo presenta episodi soggettivamente caratterizzati da malessere con nausea, cefalea frontale, sensazione di essere improvvisamente schiacciata e spinta in avanti, quindi sensazione di vivere un sogno, come se la vista delle persone vicine si offuscasse ed i suoni diventassero più lontani, difficoltà nel riconoscere le persone note.

In alcuni casi malessere con cefalea frontale a risoluzione spontanea in pochi secondi.

Oggettivamente si blocca, segue con lo sguardo ma risponde con latenza e con parole a volte fuori dal contesto. Si riprende in 2-3 minuti.

Segue cefalea frontale più a sinistra, di tipo gravativo, moderata intensità, non associata a segni vegetativi, risoluzione in 2-3 ore. Negli ultimi 3 mesi circa 2 episodi/mese. Gli episodi di alterazione del contatto non appaiono in relazione temporale con gli attacchi di emicrania senza aura.

Ha eseguito RM cerebrale risultata negativa.

L'EEG evidenzia anomalie lente temporo-posteriori a prevalenza destra dove appare frammista ad OL puntute e brevi sequenze di PL-OL a maggior ampiezza sulle regioni anteriori; durante IPN e SLI a 21 e 24 Hz in concomitanza di bouffée di PL-OL riferita cefalea frontale senza rottura del contatto.



Psicosi in nuova diagnosi di epilessia, quale natura? Occasione per una review

F. Pizzo, A. La Licata, F. Chiarello, M. Moretti, B. Chiocchetti, M. Paganini*

*CdRR Epilessie, SOD Neurologia II, AOU Careggi, Firenze, *SOD Neuroradiologia CTO, AOU Careggi, Firenze*

Riportiamo il caso di una donna di 41 anni sottoposta a intervento di asportazione di meningioma frontale istologicamente atipico parasagittale destro riscontrato a un esame TC eseguito in seguito a primo episodio critico secondariamente generalizzato. Dopo l'intervento neurochirurgico la paziente ha presentato due nuovi episodi critici entrambi seguiti da periodo post critico prolungato con intensa agitazione psicomotoria, e nella prima settimana dopo l'intervento, ha cominciato a presentare episodi caratterizzati da

allucinazioni visive criticcate

allucinazioni uditive a carattere musicale (melodia nota) in particolare nella fase di addormentamento.

ripetuti e frequenti dejavù

tono dell'umore caratterizzato da ansia ed irritabilità alternato a stati definiti dalla stessa come "crisi di gioia".

La paziente è rimasta solo parzialmente mnesica per tali episodi.

I tracciati EEG eseguiti hanno evidenziato una accentuazione delle componenti lente (theta a 5-6 Hz) in sede temporale destra frammentate a sporadici elementi a morfologia aguzza. È stata quindi trasferita presso la nostra SOD per eseguire LTV EEG monitoring che ha confermato la presenza di tali reperti. Ha eseguito RM encefalo con studio di perfusione che ha mostrato una riduzione di flusso a livello temporale destro e talamico omolaterale. Gli episodi descritti sono stati trattati con ottimizzazione della terapia con AED (introduzione di VPA, progressiva riduzione del levetiracetam) e con antipsicotici tipici con risoluzione progressiva dei sintomi. Il quadro è stato inoltre complicato da DRESS per cui è stato necessario wash out farmacologico.

Portiamo il caso alla discussione per la difficile definizione dei fenomeni "psichiatrici" acuti che si presentano nei pazienti epilettici e che non sempre sono riconoscibili e chiaramente classificabili come ictali o post ictali o di altra natura.

Sincope indotta da tosse: un potenziale errore diagnostico

H. Ausserer¹, F. Brigo^{1,2}, F. Tezzon¹

¹ Dipartimento di Neurologia, Ospedale F. Tappeiner, Merano

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neuropsicologiche, Morfologiche e Motorie, Università degli Studi di Verona

Le sincope da tosse sono poco frequenti ma rappresentano tuttavia una possibile causa di improvvisa perdita di coscienza, e devono pertanto essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale delle crisi epilettiche. Riportiamo il caso di un paziente con sincope tussigene inizialmente diagnosticate come crisi epilettiche.

Un uomo di 58 anni giungeva alla nostra osservazione per un migliore inquadramento diagnostico di ripetuti episodi di perdita di coscienza presenti da alcuni anni e verificatisi in conseguenza di violenti colpi di tosse. Gli episodi, della durata di pochi secondi, erano caratterizzati da una perdita di contatto accompagnata da movimenti ritmici agli arti. Talvolta si era verificato un rilascio sfinterico con perdita di urina. Dopo tali episodi il recupero della coscienza era rapido e completo, e non si erano mai verificati morsicatura linguale o mialgie post-critiche.

Il paziente, forte fumatore, era affetto da bronchite cronica, cirrosi epatica esotossica e diabete mellito di tipo II. L'anamnesi patologica era negativa per traumi cranici, processi meningo-encefalitici, o crisi febbrili in età infantile. L'anamnesi familiare era negativa per epilessia. Il paziente era nato a termine con parto eutocico da gravidanza normodecorsa, e aveva presentato uno sviluppo psicofisico normale.

Gli esami ematochimici di routine erano nella norma, ad eccezione di un rialzo delle transaminasi e della glicemia. Le indagini eseguite durante un ricovero in un reparto di Cardiologia (ECG, ECG-Holter, ecocardiografia) non erano indicative di una genesi cardiogena degli episodi di perdita di coscienza. Anche un massaggio carotideo e lo Schellong test erano risultati nella norma.

L'obiettività neurologica evidenziava la presenza di una sindrome polineuropatica, confermata tramite elettroencefalografia, e verosimilmente attribuibile al diabete mellito.

La RM encefalo con mezzo di contrasto risultava nella norma, così come l'ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici e il doppler trans-cranico.

Ripetuti EEG non avevano dimostrato alcuna attività epilettiforme. Anche episodi caratterizzati da violenti colpi di tosse seguiti da una sintomatologia presincopale erano risultati privi di correlato elettrico (monitoraggio Video-EEG), permettendo quindi di porre diagnosi di sincope tussigena. Il paziente veniva invitato ad astenersi dal fumo e ad eseguire un ciclo di fisioterapia respiratoria.

Le sincope indotte da tosse furono inizialmente descritte da Charcot nel 1876 con il termine di “*vertige laryngé*” (Gelisse and Genton, 1997). Tali episodi si verificano tipicamente in soggetti di sesso maschile e di media età, obesi, e affetti da patologie bronco-polmonari. La perdita di coscienza si verifica dopo violenti e prolungati colpi di tosse, ed è dovuta ad una diminuzione della perfusione cerebrale conseguente ad un aumento della pressione intratoracica (meccanismo di Valsalva) che inibisce il ritorno venoso al cuore, inducendo quindi una riduzione acuta della gittata cardiaca. Un altro meccanismo proposto è quello di una riduzione del flusso cerebrale conseguente ad un aumento della pressione del fluido cerebrospinale che si verificherebbe durante i colpi di tosse.



AULA MAGNA

16:45 – 19:15

Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine

(Coordinatori: *S. Meletti – F. Vigevano*)

- 16:45 **Epilessia e mutazione del gene *polg1*: aspetti clinici, elettroencefalografici e neuroradiologici**
D. Serino, M. Valeriani, F. Vigevano, L. Fusco (Roma)
- 17:03 **Protocollo di stimolazione acustica in un caso di epilessia temporale con crisi riflesse da stimoli uditivi**
F. Palmiero, M. Matricardi, A. Mittica, M. Brinciotti (Roma)
- 17:21 **Registrazione EEG e fMRI dopo lesione del precuneo: un modello di disfunzione acuta del “default mode network”?**
A. Ruggieri, A.E. Vaudano, F. Benuzzi, L. Mirandola, M. Pugnaghi, P. Avanzini, P. Nichelli, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia, Parma)
- 17:39 **“Writingepilepsy” con caratteristiche atipiche: crisi riflesse alla ‘scrittura copiata’**
A. Morano, J. Fattouch, S. Casciato, L. Lapenta, M. Fanella, R. Tomassi, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Isernia)
- 17:57 **Stato di male epilettico non convulsivo in coma: ruolo e valore dell’EEG**
W. Merella (Cagliari)
- 18:15 **Stato epilettico focale motorio quale sintomo d’esordio di iperglicemia misconosciuta?**
M.G. Pascarella, G. d’Orsi, M. Trivisano, F. Pacillo, M. Ferrara, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio (Foggia)
- 18:33 **Stato di male focale con afasia, ricorrente, in paziente con encefalopatia metabolica**
R. Rizzi, E. Canali, R. Zucco, E. Ghidoni, R. Pascarella, N. Marcello (Reggio Emilia)
- 18:51 **Sclerosi ippocampale associata a lesione gliotica extra-temporale. Un caso di “potential double pathology”?**
L. Mirandola, A. Chiari, G. Monti, G. Giovannini, A.E. Vaudano, A. Ruggieri, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia)
- 19:15 Verifica dei questionari ECM



*Epilessia e mutazione del gene *polg1*: aspetti clinici, elettroencefalografici e neuroradiologici*

D. Serino¹, M. Valeriani¹, F. Vigevano¹, L. Fusco¹

¹U.O. Neurologia Infantile, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

I difetti della catena respiratoria mitocondriale rappresentano una causa relativamente comune di deficit congenito del metabolismo energetico, con una prevalenza cumulativa di uno su 5000. Tali disordini coinvolgono tipicamente i tessuti ad elevato consumo energetico come il tessuto cerebrale; non è rara infatti l'insorgenza di crisi epilettiche come prima manifestazione clinica ad essi associata. Nello specifico, la malattia di Alpers, dovuta ad una mutazione del gene POLG1 codificante per una polimerasi mitocondriale, è spesso da mettere in relazione all'insorgenza di uno stato di male convulsivo refrattario, caratterizzato dalla presenza di un pattern elettroencefalografico (EEG) patognomonico.

Presentiamo il caso di un bambino con mutazione in eterozigosi del gene POLG1 ed epilessia farmacoresistente con esordio clinico all'età di 8 mesi.

L'esordio clinico era caratterizzato da ipotono assiale e comparsa di crisi miocloniche bilaterali, sub-continue, farmacoresistenti. L'EEG critico mostrava un'attività theta ritmica sincrona sui due emisferi frammista a potenziali di punte rapide anteriori bilaterali, mentre il pattern intercritico era caratterizzato da una attività delta occipitale bilaterale di ampio voltaggio con sovrimposti potenziali di polipunte rapide (RHADS). La risonanza magnetica (RMN) cerebrale mostrava una restrizione della diffusività in corrispondenza della corteccia peri-rolandica in sede biemisferica in rapporto ad edema citotossico. L'esame spettroscopico e lo screening metabolico risultavano nella norma; in particolare non era presente aumento del lattato su siero e liquor né positività degli acidi organici serici e urinari. Al sequenziamento diretto del gene POLG1 il paziente è risultato eterozigote composto per le mutazioni W748S e A957P.

La malattia di Alpers rappresenta una causa importante di stato di male epilettico refrattario nell'infanzia. Il corretto e rapido riconoscimento delle RHADS che costituiscono il suo pattern EEG caratteristico, è importante per una tempestiva diagnosi ed un efficace intervento terapeutico, nonché per prevenire o limitare la somministrazione di farmaci epatotossici quali l'acido valproico.



Protocollo di stimolazione acustica in un caso di epilessia temporale con crisi riflesse da stimoli uditivi

F. Palmiero, M. Matricardi, A. Mittica, M. Brinciotti

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile - “Sapienza” Università di Roma

Pazienti con Epilessia temporale possono presentare crisi riflesse indotte da stimoli uditivi. Obiettivo del presente lavoro è di valutare l'utilità diagnostica e la fattibilità di un protocollo standardizzato di stimolazione acustica effettuata sotto monitoraggio Video-EEG in un paziente affetto da epilessia temporale con crisi riflesse.

Pz. maschio (8 anni di età alla prima osservazione), nato a termine da parto spontaneo eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Familiarità per epilessia (una cugina). Sviluppo psicomotorio nella norma. A 7,8 anni comparsa di crisi plurigiornaliere con allucinazioni uditive (“voci che non riusciva ad identificare e capire”) associate ad alterazioni della coscienza ed episodi dispercettivi uditivi apparentemente legati all'ascolto (“sento la voce di chi mi parla distorta e più bassa”). EO generale e neurologico nella norma. All'EEG presenza di anomalie epilettiche focali in sede temporale destra sia in veglia che in sonno.

Durante un EEG dinamico delle 24h vengono registrate 3 crisi (1 in veglia e 2 in sonno) con allucinazioni uditive associate a ritmi rapidi reclutanti in sede temporale destra, seguiti da potenziali theta aguzzi e complessi P-O atipici. RM cerebrale negativa.

Inizia terapia con VPA che riduce la frequenza delle crisi, ma senza raggiungere il controllo completo. La sostituzione del VPA con il topiramato induce una remissione delle crisi per quasi un anno, quando viene poi riferita la ricomparsa di dispercizioni e/o allucinazioni uditive e di episodi, per lo più notturni, caratterizzati da automatismi e deviazione tonica del capo e degli occhi verso destra. La RM cerebrale di controllo si conferma nella norma. Con un aumento posologico del topiramato viene nuovamente ottenuto il controllo completo delle crisi per un anno. All'ultima visita (15,6 anni), ricomparsa delle crisi sia sensoriali che motorie; un terzo controllo della RM cerebrale conferma la normalità del quadro neuroradiologico. Il paziente viene sottoposto ad una registrazione Video-EEG con somministrazione di stimoli acustici presentati secondo il seguente protocollo: treni di stimoli tonali d'intensità costante (75 dB), presentati mediante cuffia, alle frequenze di Hz 125, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, con intervallo interstimolo di 5s, somministrati in 5 serie, diversificate sia per durata di stimolo (5s, 1s, 50 ms, 10 ms, 1 ms) che numero di cicli (1, 10, 50, 100, 1000).

Il protocollo di stimolazioni acustiche ha evidenziato un'attivazione del focolaio temporale destro con comparsa od incremento delle anomalie epilettiche stimolo-correlate rispetto ad alcune frequenze tonali.

Crisi epilettiche possono essere indotte da stimoli sensoriali semplici o complessi di varia natura. Le forme più frequenti e note sono quelle provocate da stimoli visivi, per cui la SLI è oggi una metodica ampiamente standardizzata che fa parte integrante dell'EEG di veglia; viceversa, nei pazienti con crisi scatenate da stimoli uditivi non ci risulta attualmente disponibile alcun protocollo specifico. Il presente caso è proposto come esemplificazione di un protocollo di stimolazione acustica standardizzata che appare fattibile e sufficientemente sensibile per fornire un'adeguata documentazione nei pazienti con sospetto anamnestico di crisi riflesse scatenate da stimoli uditivi.



Registrazione EEG e fMRI dopo lesione del precuneo: un modello di disfunzione acuta del “default mode network”?

A. Ruggieri¹, A.E. Vaudano¹, F. Benuzzi¹, L. Mirandola¹, M. Pugnaghi¹, P. Avanzini², P. Nichelli¹, S. Meletti¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale NOCSAE, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma, Parma

La regione parietale mesiale e il precuneo in particolare, sono state oggetto di numerosi studi neuroscienze in quanto fanno parte di un complesso network di aree cerebrali associative (“Default Brain Network”- DMN) coinvolte in funzioni cognitive complesse, quali coscienza e vigilanza. In epilessia, studi di coregistrazione EEG/fMRI suggeriscono come oscillazioni dell’attività neuronale del precuneo abbiano un ruolo primario nel facilitare la comparsa di scariche di punta-onda (PO) nei pazienti con epilessia generalizzata idiopatica. Le caratteristiche elettro-cliniche di crisi/epilessie focali conseguenti a lesioni del precuneo sono molto rare. Presentiamo qui i risultati di uno studio EEG e di fMRI in un paziente giunto alla nostra osservazione per crisi parziali motorie all’arto inferiore sinistro sintomatiche di sanguinamento di un piccolo cavernoma del precuneo di destra.

Il paziente è stato sottoposto a registrazioni VEEG per 14gg consecutivi e ad una co-registrazione EEG-fMRI a 3T (3 sessioni da 10 minuti; TR= 3000 ms; TE= 50 ms). Le anomalie di interesse, sono state marcate e utilizzate come regressore nell’analisi dei dati fMRI. I dati funzionali sono stati analizzati con SPM8. (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). In un secondo momento è stato eseguito uno studio di “functional connectivity” sui dati fMRI.

L’osservazione EEG ha documentato, nei primi giorni di monitoraggio, la presenza di frequenti sequenze di PO irregolari a proiezione diffusa e predominanza frontale bilaterale. Dette anomalie sono andate via via scomparendo per “lasciare il posto” ad anomalie focali centro-parietali destre. Lo studio EEG-fMRI eseguito nei primi giorni di monitoraggio, in presenza di anomalie con l’aspetto delle caratteristiche PO, ha documentato l’attivazione di un network comprendente la lesione (Precuneo) e la corteccia pre-motoria bilaterale. Lo studio di “functional connectivity” ha mostrato una alterazione del DMN per una apparente riduzione di fluttuazioni spontanee del segnale BOLD a livello prefrontale bilaterale.

Questo caso ci sembra interessante per discutere il significato delle anomalie EEG “diffuse” osservate nei primi giorni dopo una lesione acuta del precuneo e reminiscenti di un pattern di PO irregolare. I risultati dell’analisi fMRI potrebbero supportare l’ipotesi che una disfunzione acuta del precuneo si ripercuota in una disfunzione estesa a tutto il DMN facilitando la comparsa di anomalie EEG che non riflettono la lesione focale, ma piuttosto l’alterazione del “sistema” DMN. In futuro sarebbe interessante raccogliere altri casi di lesione focale della regione parietale mesiale/cingolo posteriore su base multi-centrica considerata la rarità della localizzazione.



“Writingepilepsy” con caratteristiche atipiche: crisi riflesse alla ‘scrittura copiata’

A. Morano¹, J. Fattouch¹, S. Casciato^{1,2}, L. Lapenta¹, M. Fanella¹, R. Tomassi¹, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico ‘Umberto I’, Roma

²Istituto ‘Neuromed’ IRCCS, Pozzilli, Isernia

Le crisi riflesse esclusivamente alla scrittura senza coinvolgimento di altri tasks linguistici (lettura, eloquio a voce alta) rappresentano un’evenienza rara. La maggior parte dei casi in letteratura descrivono tali crisi nell’ambito di epilessie generalizzate idiopatiche -in particolare Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) - sebbene siano riportate anche in associazione ad epilessie focali.

Riportiamo il caso di un paziente di 39 anni, mancino ‘corretto’ in età precoce, con dubbia sofferenza perinatale, affetto da un’epilessia esordita a 17 anni con sporadiche crisi generalizzate tonico-cloniche e crisi parziali a frequenza plurisettimanale a semeiologia automotoria (sensazione cefalica seguita da rottura del contatto e automatismi gestuali); probabile un disturbo post-critico del linguaggio. I tracciati EEG intercritici mostravano anomalie epilettiformi diffuse talora prevalenti sulle regioni anteriori disinistra. Gli episodi, resistenti alla terapia farmacologica, hanno presentato una esacerbazione dopo assunzione di carbamazepina. Il paziente ha inoltre riferito inveterate difficoltà durante la scrittura per la comparsa di sensazioni a tipo ‘impossibilità ad eseguire il movimento e/o scossa in testa o al braccio’; è stato pertanto sottoposto a monitoraggio Video-EEG poligrafico prolungato con esecuzione di task specifici, registrazione EEG delle 24 ore e RM encefalo.

Durante il monitoraggio video-EEG, l’eloquio spontaneo e la lettura (silenziosa e ad alta voce) non hanno indotto alcuna manifestazione elettro-clinica. L’atto di ricopiare un testo scritto ha invece scatenato, con una latenza di circa 4 minuti, l’insorgenza di manifestazioni soggettive a tipo ‘scatto’/mioclonie a carico della mano destra, con frequenza ed intensità ingravescenti durante lo svolgimento del task; la stessa prova, effettuata con sguardo fisso, non produceva alcuna manifestazione. La scrittura spontanea ed il dettato, così come la scrittura al computer (spontanea, copiata e sotto dettatura), non hanno inizialmente determinato alcun sintomo, ma dopo l’attivazione del paziente questi stessi task hanno riprodotto le medesime manifestazioni evocate dalla scrittura copiata, sebbene di minore intensità e frequenza. Il correlato EEG dei fenomeni descritti è rappresentato da anomalie a tipo polipunta-onda ad espressione diffusa con chiara precessione sui settori anteriori di sinistra. Durante l’EEG dinamico non sono state registrate crisi spontanee. Lo studio morfologico di neuroimaging ha mostrato una formazione gliotica con componente cistica in sede temporo-mesiale destra.

Il caso risulta interessante per la rarità delle crisi riflesse alla scrittura, per la selettività del trigger e per la difficoltà di inquadramento sindromico (focale/generalizzata) dell’epilessia del paziente.



Stato di male epilettico non convulsivo in coma: ruolo e valore dell'EEG

W. Merella

Amb. Epilessie- SC Neurologia, Az. Ospedaliera "G. Brotzu" - Cagliari

Lo status non convulsivo rappresenta una condizione clinica comune carica di difficoltà diagnostiche e terapeutiche in assenza di chiare evidenze. Vi è invece unanimità sul ruolo dell'EEG.

Donna di 64 anni affetta da glioma frontale sinistro III° non operabile trattato con radio-chemio e dintoina 200 mg/ die (senza anamnesi di crisi);

10/8/12 : prima crisi epilettica a carattere versivo (PHT: 2.3 µg) dimessa con 300 mg/ die di dintoina (no EEG);

9/12: stato di male convulsivo (PHT all'ingresso: 5 µg): regredito dopo carico ev di 5 fiale di aurantin (18 mg/kg) . Dimessa con lamotrigina →200 mg e riduzione graduale Dintoina

Libera da crisi fino al 29/11: stato di male convulsivo: 4 fiale di diazepam (118 e DEA) poi 2 ff dopo il ricovero, nessuna efficacia → carico ev di 5 ff di fenitoina; scomparsa delle crisi

Stato di coma - fenitoinemia, 8 ore dopo il carico, 19.9 gamma

EEG prolungato (v. tracciato); carico con VPA 30 mg/kg

EON anisocoria sn>dx; Ripete TC cranio: ematoma cerebrale

Cons. Neuroch (neuroimmagini)

Decesso il giorno successivo

La sig.ra viene ricoverata per un secondo SM convulsivo resistente al trattamento con BDZ (60 mg di DZP) per cui pratica bolo con 1250 mg di PHT ev. L'EEG veniva effettuato nel sospetto di uno stato di coma in NCSE visto la PHT nel range (19.9): la registrazione mostrava anomalie epilettiche focali più evidenti a destra e crisi elettriche con origine frontale destra; una ulteriore valutazione clinica, alla luce di tale dato, rilevava la presenza di una anisocoria (Sn>dx). la TC cranio mostrava un ematoma con edema circostante ed effetto massa ritenuto scarsamente suscettibile di miglioramento con l'evacuazione chirurgica.



Stato epilettico focale motorio quale sintomo d'esordio di iperglicemia misconosciuta?

M.G. Pascarella, G. d'Orsi, M. Trivisano, F. Pacillo, M. Ferrara, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio

Centro per l'Epilessia – S.C. di Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

Femmina, di anni 66, con ipertensione arteriosa, cirrosi epatica HCV-relata. Nel febbraio 2012, comparsa di episodi parossistici a carattere subentrante caratterizzati da rottura del contatto, clonie a carico dell'emivolto destro, afasia, scialorrea. Registrazioni video-poligrafiche prolungate documentavano la presenza di un'attività parossistica a tipo punta rapida, reclutante, prevalente sulle derivazioni fronto-centro-temporali di sinistra, con un corrispettivo clinico caratterizzato da irrigidimento e successive clonie a carico dell'emivolto di destra associato ad un quadro EMGgrafico rappresentato da un iniziale rinforzo muscolare di tipo tonico seguito da un pattern di rinforzi e cedimenti muscolari coinvolgenti soprattutto i muscoli miloioideo, massetere ed orbicolare della bocca di destra. Tali episodi, della durata di 60 secondi, si manifestavano ogni 15'-20' con scarsa ripresa dello stato di coscienza tra un episodio ed il successivo, e persistenza di un'attività parossistica rapida sulle regioni fronto-centro-temporali di sinistra. Concomitanti valori di glicemia di 584 mg/dl. TC cranio urgente negativa per lesioni di recente insorgenza. La paziente veniva sottoposta inizialmente a trattamento con DZP 10 mg ev in bolo, a seguire LEV 1500 mg ev con mancata risposta elettro-clinica. Pertanto, si decideva di somministrare LCM al dosaggio di 200 mg ev in 15' in 50 cc di SF con rapida risposta elettro-clinica (riduzione della frequenza ed intensità degli episodi critici, scomparsa di attività parossistica evidente tra un episodio e l'altro) fino alla completa scomparsa dopo 24 ore degli episodi critici e normalizzazione del pattern EEG-poligrafico. Terapia di mantenimento con LCM 400 mg/die (ev per i primi due giorni, successivamente per os). In concomitanza con la terapia antiepilettica è stata somministrata terapia insulinica con graduale abbassamento della glicemia fino a valori di 169 mg/dl, alla dimissione. Dopo 4 giorni di benessere clinico veniva dimessa con terapia insulinica e con graduale sospensione della LCM nell'arco di un mese. Follow-up ad un anno negativo per episodi critici, buon compenso glicemico. I punti che si portano in discussione comprendono: 1) l'eziologia (iperglicemia non chetotica? encefalopatia epatica come fattore predisponente?); 2) la semeiologia critica; 3) trattamento sintomatico acuto combinato (antiepilettico ed insulinico) ed eventuale prescrizione di terapia antiepilettica a domicilio.



Stato di male focale con afasia, ricorrente, in paziente con encefalopatia metabolica

**R. Rizzi, *E. Canali, *R. Zucco, *E. Ghidoni, °R. Pascarella, *N. Marcello*

**Neurologia, Dipartimento Neuro Motorio,
°Neuroradiologia, Dipartimento di diagnostica per immagini,
IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

Un uomo di 52 anni, con storia di etilismo cronico, a distanza di due giorni da accesso in PS per severo decadimento delle condizioni generali con calo ponderale e disionemia, viene ricoverato in urgenza per caduta improvvisa con revulsione oculare, pdc e crisi epilettica convulsiva generalizzata seguita da afasia persistente. All'EEG si documenta stato di PO e PPO periodiche focalizzate sulle derivazioni temporo-parietali sn. La RM encefalo mostra aree di alterato segnale a prevalenza emisferica sn. L'esame liquorale non mostra alterazioni significative. Il paziente viene trattato con terapia antiepilettica, vitaminica e nutrizione parenterale poi per os con integrazione calorica. Dopo circa 2 settimane, parallelamente al risolversi del quadro EEG, migliora l'afasia e regrediscono in modo significativo le alterazioni in precedenza segnalate alla RM. Dopo circa 2 mesi il paziente viene nuovamente ricoverato per stato di crisi focali con afasia e clonie all'emivolto dx con documentazione EEGrafica di scarica critica focale temporo-parietale sn e alla RM di alterazione di segnale in regione temporo-insulare sn estesa alla regione paraippocampale omolaterale. L'evoluzione clinica e strumentale sarà anche questo caso favorevole in circa 10 gg.

Presentiamo il caso per discutere l'Hp che un'encefalopatia metabolica possa esprimersi con una manifestazione neurologica parossistica focale remittente-ricidivante oppure che nel nostro paziente si sia verificata una lesione focale di altra natura (ischemica?) divenuta poi epilettogena.



Sclerosi ippocampale associata a lesione gliotica extra-temporale. Un caso di “potential double pathology”?

L. Mirandola, A. Chiari, G. Monti, G. Giovannini, A.E. Vaudano, A. Ruggieri, S. Meletti

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

Tra le epilessie parziali farmacoresistenti suscettibili di intervento neurochirurgico, l'epilessia del lobo temporale sintomatica di sclerosi ippocampale unilaterale è associata ad un buon outcome chirurgico dopo lobectomia temporale, con il raggiungimento della scomparsa delle crisi (Classe di Engel IA) nel 75 % dei casi. Tale opzione terapeutica dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con epilessie di difficile trattamento farmacologico e riscontro neuro-radiologico di sclerosi temporale mesiale.

Presentiamo il caso di un paziente destrimane di 25 anni, tunisino, con esordio di crisi epilettiche all'età di 11 anni. Riferito un episodio di convulsione febbrile a 2 anni di età ed un trauma cranico commotivo a 8 anni in seguito ad una caduta accidentale da 3 metri d'altezza. La sua storia epilettologica è stata caratterizzata nel corso degli anni da crisi parziali con perdita di contatto e automatismi agli arti frequenti, da plurisettimanali a quotidiane, testimoniate dai familiari, che a causa della barriera linguistica non erano in grado di fornire significativi elementi semeiologici. Ha assunto diversi farmaci antiepilettici tra cui Carbamazepina, Valproato, Fenobarbital, Levetiracetam, a dosaggi adeguati. Il paziente è stato ricoverato quattro volte presso il nostro reparto, e nei primi 3 casi senza la registrazione di eventi critici. La RM encefalo eseguita nel 2006 ha identificato la presenza di lesioni malaciche frontali bilaterali e fronto-polare destra, oltre che di una sclerosi ippocampale destra. Nell'ultimo ricovero (novembre 2012) ha ripetuto la RMN encefalo che ha confermato le note lesioni, ha eseguito un monitoraggio prolungato video-EEG ed è stato sottoposto ad una co-registrazione EEG-fMRI.

Nel corso delle 30 ore di monitoraggio video-EEG sono state registrate 3 crisi elettrocliniche, la maggiore delle quali caratterizzata da una crisi ipercinetica, con vocalizzazione, movimenti violenti degli arti e del tronco, deviazione del capo a destra e associata ad attività aguzza frontale destra; tali crisi sono state osservate dai familiari che hanno confermato le analogie con quelle testimoniate a casa. Sono state inoltre registrate frequenti anomalie parossistiche a tipo punta-onda nelle regioni fronto-temporali di destra, più accentuate in corrispondenza degli elettrodi Fp2 e F8. L'analisi fMRI delle anomalie intercritiche ha documentato un incremento del segnale BOLD a livello del polo frontale di destra, adiacente alla nota area malacica.

Con i dati a nostra disposizione possiamo formulare due ipotesi diagnostiche:

- 1) il paziente è affetto da una forma di epilessia temporale farmaco-resistente sintomatica di sclerosi ippocampale destra e caratterizzata da crisi ipermotorie (Nobili, et al. 2004; Mai et al., 2005; Vaugier et al., 2009; Staack et al., 2011).
- 2) il paziente presenta una forma di epilessia frontale destra post-traumatica con crisi ipermotorie. Speculando sulla relazione tra le due lesioni cerebrali si può ipotizzare che la lesione frontale possa aver influito sull'epilettogenesi di un network fronto-temporale fino a determinare una sclerosi ippocampale secondaria ipsilaterale.