



## Libro degli Abstract





*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Comunicazioni libere

## *Epilettologia in età adulta ed anziana*



***Pazienti adulti con encefalopatia ed epilessia: studio clinico e genetico di 114 casi***

*C. Stipa<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, A. Farolfi<sup>3</sup>, E. Paccagnella<sup>1</sup>, P. Magini<sup>4</sup>, T. Pippucci<sup>4</sup>, C. Leta<sup>1</sup>, V. Menghi<sup>1</sup>, L. Ferri<sup>1</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

*<sup>2</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna*

*<sup>3</sup>Servizio di Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna*

*<sup>4</sup>UO Genetica Medica, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna*

Descriviamo le caratteristiche cliniche e genetiche di 114 pazienti adulti con encefalopatia ed epilessia.

Da Novembre 2013 a Gennaio 2016 abbiamo reclutato pazienti con epilessia ed encefalopatia afferenti al nostro Centro Epilessia. I pazienti hanno eseguito un'accurata valutazione clinica; la maggior parte è stata anche sottoposta a indagini neurofisiologiche e neuroradiologiche. In un sottogruppo in cui la diagnosi eziologica non era nota, sono state eseguite indagini neuroradiologiche e genetiche.

Abbiamo reclutato 114 pazienti (62 M, 52 F; età media 39 anni). L'età media all'esordio delle crisi era 5 anni. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi nell'84% dei pazienti. Tutti i pazienti avevano disabilità intellettiva (lieve 42%, moderata 32.5%, grave 25.5%). Dei 114 pazienti reclutati, 93 non avevano una diagnosi eziologica per cui stati sottoposti ad ulteriori indagini neuroradiologiche e genetiche. In 11 casi si è evidenziata una lesione strutturale. In 17 pazienti dei 51 che hanno eseguito indagini genetiche è stata identificata una eziologia: cromosoma 20 ad anello (4), mutazione di SCN1A (4), sindrome da deficienza di GLUT1 (2), sindrome da duplicazione di MECP2 (1), sindrome velocardiofaciale (1), alterazione del gene DCX (1), mutazione di GRIN2A (1) e anomalie al CGH array (3). In questi pazienti la diagnosi eziologica è stata posta in media dopo 24.5 anni (range 9-48 anni).

In una popolazione di pazienti adulti con encefalopatia ed epilessia ad eziologia sconosciuta è stata identificata una causa genetica in un terzo dei pazienti testati dopo 24.5 anni dall'esordio.



***Quale epilessia in pazienti adulti con disabilità intellettiva/di neurosviluppo e analisi SNP-array positiva? Uno studio elettro-clinico e biomolecolare***

*G. d'Orsi, M.G. Pascarella, O. Palumbo\*, P. Palumbo\*, T. Martino, M.T. Di Claudio, D. Mancini, L.M. Specchio, C. Avolio, M. Carella\**

*Centro Epilessia Universitario, Ospedali Riuniti di Foggia*

*\*Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza - S. Giovanni Rotondo*

Metodiche di biologia molecolare quali la SNP-Array permettono di svelare anomalie strutturali cromosomiche submicroscopiche (CNVs) associate ad un fenotipo epilettico che in pazienti adulti con disabilità intellettiva/di neurosviluppo (DIN) è stato solo in parte definito. Abbiamo valutato le caratteristiche elettro-cliniche dell'epilessia in una popolazione adulta con DIN e analisi SNP-array positiva.

A partenza da una popolazione adulta ( $\geq 18$  anni) di 109 pazienti con epilessia e DIN, 61 pazienti con un fenotipo non inquadrabile in patologie sindromiche note sono stati sottoposti ad analisi SNP-Array. Nel 54,9% (32/61 pz) sono state identificate CNVs: nel 14,2% (4/32 pz) a significato patogenetico, nel 46,2% (15/32 pz) ad alto score di patogenicità, nel 39,28% (13/32) a incerto significato clinico. I pazienti sono stati sottoposti a studio clinico con monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati.

Oltre il 60% dei pazienti con CNVs a significato patogenetico e ad alto score di patogenicità presentava una epilessia con caratteristiche elettro-cliniche omogenee (crisi epilettiche polimorfe, persistenza in età adulta o insorgenza tardiva di spasmi epilettici, anomalie epilettiformi multifocali con accentuazione in sonno di anomalie con morfologia a tipo polipunta rapida) riconducibili ad una sindrome di Lennox-Gastaut/Lennox-like. Nel confronto tra pazienti con CNVs patogenetiche e ad alto score di patogenicità versus CNVs a incerto significato clinico, si confermava una prevalenza di quadri tipo sindrome di Lennox-Gastaut/Lennox-like ( $p=0.04743$ ).

In una popolazione adulta con DIN, encefalopatie epilettiche tipo sindrome di Lennox-Gastaut/Lennox-like sono più spesso sottese da una base genetica svelata da metodiche biomolecolari quali la SNP-array.



***Epilessia, cutis verticis gyrata, disfagia, gravi disabilità intellettive, ed altre anomalie: una nuova sindrome epilettica?***

*S. Balestrini<sup>(1)</sup>, G. Tortora<sup>(2)</sup>, N. Schneider<sup>(1)</sup>, S. Sisodiya<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Londra, Regno Unito*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

La Cutis Verticis Gyrata (CVG) e' una rara patologia cutanea, caratterizzata da eccessiva crescita della cute dello scalpo che provoca la formazione di pieghe cutanee cerebriformi profonde, che non vengono corrette da pressione esterna. La CVG primaria e' relativamente rara ed e' considerata una patologia genetica; puo' essere associata a diverse anomalie genetiche e cromosomiche. Nel presente studio, abbiamo condotto una revisione della letteratura sulla CVG primaria e riportiamo tre casi con CVG tra gli aspetti di una nuova sindrome complessa.

Dati demografici e clinici sono stati raccolti. Esami TC o RM cerebrale, se disponibili, sono stati revisionati. Esami ECG, EEG e monitoraggio video-EEG sono stati effettuati.

I tre casi qui riportati presentano una complessa serie di caratteristiche cliniche, tra cui CVG, epilessia, microcefalia, ritardo di sviluppo, profonde disabilità intellettive, tetraparesi, disfagia, disturbi visivi, dismorfismi facciali ed anomalie acrali. Cause note di CVG secondaria sono state escluse. I casi presentati mostrano tutte le caratteristiche di CVG primaria non essenziale, ma condividono anche ulteriori caratteristiche inusuali.

Postuliamo una sottostante condizione genetica nei tre casi qui riportati. La disfagia e' un aspetto comune, non riportato nei casi di CVG primaria non essenziale precedentemente descritti in letteratura. Cio' potrebbe derivare dalla severita' del fenotipo con una scarsa probabilita' di sopravvivenza a lungo termine (per esempio, senza inserimento di una gastrostomia endoscopica percutanea) o potrebbe rappresentare una nuova sindrome. Ulteriori analisi genetiche sono in corso.



***Stato epilettico refrattario de novo associato ad alterazione del Claustro: caratteristiche elettrocliniche e outcome***

*S. Meletti<sup>1</sup>, G. d'Orsi<sup>2</sup>, L. Toran<sup>3</sup>, L. Lapenta<sup>4</sup>, N. Specchio<sup>5</sup>, R. Guha<sup>3</sup>, G. Monti<sup>1</sup>, G. Giovannini<sup>1</sup>, A. Teggi<sup>1</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, M.G. Pascarella<sup>2</sup>, T. Martino<sup>2</sup>, J. Slonkova<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

<sup>2</sup>*Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia, Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia*

<sup>3</sup>*Department of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, USA*

<sup>4</sup>*Istituto Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

<sup>5</sup>*Unità operativa di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>6</sup>*Clinic of Neurology, University Hospital Ostrava, Czech Republic*

Descrivere il pattern elettroclinico e gli outcomes di un gruppo di pazienti affetti da stato epilettico (SE) refrattario de novo con evidenza alla risonanza magnetica strutturale (RMN) di alterazione del Claustro.

Criteri di inclusione per la raccolta dei casi sono stati: (a) soggetti adulti (>16 anni) con nuova insorgenza di SE; (b) evidenza alla RMN di alterazione del Claustro.

9 casi osservati e 19 casi dalla letteratura (PubMed 1990 – 2105) sono stati inclusi nello studio (età media 25 anni, 15 femmine). La febbre ha preceduto (media di 6 giorni) la comparsa dello SE nell'82% dei casi. Lo SE è stato considerato refrattario/superrefrattario nel 72% dei pazienti, con conseguente utilizzo di farmaci di terza linea. Le manifestazioni critiche erano rappresentate da: crisi motorie focali e crisi tonico-cloniche (85% dei casi), crisi parziali complesse (18%), e crisi miocloniche (11%). La RMN ha dimostrato iperintensità del Claustro bilaterale dopo l'insorgenza dello SE con una latenza di 3-21 giorni (media di 9,5 giorni). Nel 33% dei pazienti erano anche presenti alterazioni temporomesiali. Un ampio screening autoanticorpale non ha documentato alterazioni. Il 10% dei pazienti è deceduto in fase acuta di malattia. Dei sopravvissuti, l'85% ha sviluppato epilessia farmaco resistente e più della metà dei soggetti ha presentato deficit comportamentali e cognitivi.

Lo SE refrattario associato a febbre e con lesioni del Claustro rappresenta una condizione omogenea con caratteristiche elettrocliniche ben definite. È necessaria una migliore caratterizzazione degli SE “*de novo*” per ricercare specifiche cause eziologiche.



## Evidenza di iperattivazione complementare nell'Epilessia Generalizzata Idiopatica

C. Liguori<sup>(1)</sup>, F. Placidi<sup>(1)</sup>, F. Izzi<sup>(1)</sup>, N.B. Mercuri<sup>(2)</sup>, A. Romigi<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>UOC Neurofisiopatologia, Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Policlinico Tor Vergata, Roma

<sup>(2)</sup>Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Policlinico Tor Vergata, Roma

<sup>(3)</sup>Neurologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

Il complemento è un importante componente del sistema immunitario, la cui attivazione determina la secrezione di fattori proinfiammatori.<sup>1</sup> E' stata dimostrata una concomitante iperattivazione del sistema complementare alla base dell'attività proepilettogena in modelli sperimentali di epilessia.<sup>2</sup> Inoltre, studi sull'uomo hanno mostrato una iperattivazione del complemento in pazienti affetti da epilessia parziale.<sup>3</sup> L'obiettivo del nostro studio è stato quello di quantificare e confrontare i livelli sierici dei fattori del complemento 3 (C3) e 4 (C4) e di correlarli a fattori infiammatori sierici (proteina C-reattiva –PCR- e fibrinogeno) in pazienti affetti da epilessia generalizzata idiopatica (EGI) paragonati a soggetti di controllo sani.

Abbiamo misurato i livelli sierici di C3, C4, fibrinogeno e PCR in pazienti affetti da EGI. Criteri di inclusione erano: libertà da crisi nelle 72 ore precedenti confermata da esecuzione di HolterEEG delle 24 ore eseguito nella giornata antecedente al prelievo; assenza di ulteriori patologie neurologiche e/o psichiatriche. Sono stati esclusi i pazienti affetti da concomitanti malattia infiammatorie/infettive o sottoposti a terapia immunomodulanti/immunodepressive. E' stato altresì reclutato un gruppo di soggetti volontari di controllo di pari sesso ed età rispetto ai pazienti.

35 pazienti affetti da EGI sono stati inclusi nello studio (16F 19M; età media 26.6±9.49). 7 pazienti erano drug-naive al momento della valutazione e 28 pazienti erano in terapia secondo la comune pratica clinica. Abbiamo diviso i pazienti in base alla frequenza delle crisi: 21 presentavano crisi sporadiche ( $\leq 1$ /anno) e 14 pazienti presentavano crisi ricorrenti ( $\geq 1$ /mese). Abbiamo riscontrato ridotti livelli di C3 e C4 nei pazienti affetti da EGI rispetto ai controlli (107.6±17.19 vs 117.2±7.99,  $p < 0.05$ ; 22.2±5.77 vs 24.85±4.53,  $p < 0.05$ ). Non abbiamo riscontrato differenze nei livelli di tali fattori complementari tra pazienti drug-naive e in terapia o tra pazienti con crisi sporadiche e con crisi ricorrenti. Infine, i livelli di C3 e C4 correlavano direttamente con i livelli di fibrinogeno ( $R=0.61$ ,  $p < 0.001$ ;  $R=0.31$ ,  $p < 0.05$ ) e PCR ( $R=0.49$ ,  $p < 0.01$ ;  $R=0.39$ ,  $p < 0.05$ ) nell'intero gruppo di pazienti affetti da EGI.

Il nostro studio documenta la presenza di un'iperattivazione del sistema complementare in pazienti affetti da EGI. Tale attivazione complementare sembra correlarsi all'incremento dei fattori infiammatori sierici. I nostri risultati sembrano in linea con le recenti ipotesi di una possibile genesi infiammatoria delle forme di epilessia finora definite come idiopatiche. Il riscontrato consumo dei fattori complementari in pazienti con EGI suggerisce, infatti, la possibilità che l'attivazione della cascata complementare evidente in tali pazienti possa rappresentare una caratteristica intrinseca e possibilmente causale di tale forma di epilessia, la cui eziologia non è ancora del tutto nota.

### Bibliografia

1. Molnes TE, et al. Complement analysis in the 21<sup>st</sup> century. *Mol Immunol.* 2007;44:3838-49
2. Xiong ZQ, et al. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. *Journal Neurosci.* 2003;23:955-960
3. Aronica E, et al. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobio Dis.* 2007;26:497-511



***Epilessia focale ad esordio senile: confronto clinico e prognostico tra eziologia sintomatica remota e da causa sconosciuta in pazienti ambulatoriali***

*E. Tartara, C. A. Galimberti*

*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, UO Neurofisiopatologia, Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

Valutazione clinica, EEG e prognostica in soggetti ambulatoriali consecutivi afferiti dal 2005, con diagnosi di epilessia focale da causa sconosciuta e sintomatica remota ad esordio ad età  $\geq 60$  anni e con un follow-up di almeno un anno.

Centotrentasette pazienti, 88 con epilessia da causa sconosciuta e 50 con epilessia sintomatica remota. Il gruppo dell'epilessia da causa sconosciuta si differenziava per: incidenza maggiore di crisi con alterazione del contatto (65.9% vs 49%) e di crisi convulsive in sonno (34.9% vs 8.2%), minore di crisi convulsive in veglia (30.7% vs 67.3%); rilievo meno frequente di anomalie epilettiformi intercritiche (AEI) al primo EEG di routine (11.2% vs 22.4%). Il monitoraggio EEG di 24 ore evidenziava nel gruppo di epilessia da causa sconosciuta una maggiore incidenza globale di AEI (92.6% vs 44%) ed una maggiore espressione di queste durante fasi profonde di sonno NREM (42.7% vs 27.3%). La probabilità cumulativa di ottenere un anno libero da crisi è risultata elevata in entrambi i gruppi (67% vs 78%), con una maggiore probabilità cumulativa di rimanere in terapia con il primo farmaco antiepilettico a 5 anni nei casi di epilessia da causa sconosciuta (68% vs 54%), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

L'occorrenza di crisi convulsive in sonno e una maggiore espressività di AEI in sonno profondo sembrano caratterizzare i pazienti anziani con epilessia focale da causa sconosciuta. La presenza di un'eziologia ricostruibile appare poco influente sul decorso, il cui *trend* favorevole potrebbe essere ricondotto all'età in sé.





## *Encefalo-meningocele occulto nell'epilessia del lobo temporale: uno studio caso-controllo*

M. Ascoli<sup>(1)</sup>, G. Pustorino<sup>(1)</sup>, E. Ferlazzo<sup>(1)</sup>, S. Calabrò<sup>(1)</sup>, S. Gasparini<sup>(1)</sup>, C. Sueri<sup>(2)</sup>, V. Cianci<sup>(2)</sup>, A. Gangemi<sup>(3)</sup>, P. Versace<sup>(3)</sup>, E. Africa<sup>(3)</sup>, A. Porcelli<sup>(3)</sup>, M. Campello<sup>(4)</sup>, L. Arcudi<sup>(5)</sup>, U. Aguglia<sup>(1)</sup>

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

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

<sup>(3)</sup>Neuroradiology Unit, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital, Reggio Calabria

<sup>(4)</sup>Neurosurgery Unit, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital, Reggio Calabria

<sup>(5)</sup>Stroke Unit, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital, Reggio Calabria

I difetti di continuità ossea in fossa cranica media possono causare encefalo-meningocele temporale (1). La prevalenza di tale anomalia nella popolazione generale e nei pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE) è sconosciuta, mentre il suo ruolo nella patogenesi della TLE è dibattuto (1-3). Questo studio caso-controllo si prefigge l'obiettivo di comparare la prevalenza dei difetti di continuità ossea in fossa cranica media in pazienti con TLE criptogenetica ed in una popolazione di controllo.

Sono stati inclusi 93 pazienti con TLE (44 maschi, età media  $48.6 \pm 17.1$  anni) e 70 controlli (25 volontari sani e 45 pazienti con ictus; 32 maschi, età media  $61.9 \pm 20.4$  anni). I soggetti con epilessia e i volontari sani hanno eseguito una RMN encefalo mirata ad evidenziare erniazione meningo-encefalica. I pazienti con evidenza di meningo-encefalocele alla RMN ed i pazienti con ictus sono stati sottoposti a TC cranio a strato sottile per evidenziare un difetto osseo in fossa cranica media. Le differenze fra i gruppi sono state valutate con chi-quadro.

La prevalenza del difetto di continuità ossea è risultata significativamente superiore ( $p=0.02$ ) nei pazienti con TLE (7/93) rispetto ai controlli (0/70). Dei 7 pazienti con TLE e difetto osseo, 4 avevano encefalo-meningocele e 3 solo meningocele. Due dei 4 pazienti con encefalo-meningocele erano farmacoresistenti, sono stati sottoposti a lesionectomia e sono seizure-free (follow-up 30-90 mesi).

I dati suggeriscono l'esistenza di una significativa associazione fra difetto osseo della fossa cranica media e TLE. Nei pazienti con encefalocele e TLE farmaco-resistente la lesionectomia può determinare libertà da crisi.

### *Bibliografia*

1. Saavalainen T, et al. Temporal anteroinferior encephalocele *Neurology* 2015;85:1467-1474.
2. Gasparini S, et al. Refractory epilepsy and encephalocele: lesionectomy or tailored surgery? *Seizure* 2014;23:583-4.
3. Giulioni M, et al. Tailored surgery for drug-resistant epilepsy due to temporal pole encephalocele and microdysgenesis. *Seizure* 2014; 23: 164-6.



## *L'outcome cognitivo a lungo termine dopo intervento neurochirurgico per epilessia temporale*

*A.R. Giovagnoli, A. Parente, G. Didato, F. Villani*

*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

La lobectomia temporale anteriore (LTA) può ridurre la frequenza delle crisi ma comporta il rischio di deficit cognitivi. Questo studio prospettico ha esaminato diverse funzioni cognitive allo scopo di verificare i rischi e benefici a lungo termine della LTA.

Sessantasei pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT) sono stati valutati prima e cinque anni dopo l'intervento. Test differenti hanno esaminato l'iniziativa, l'alternanza concettuale, la denominazione, la percezione visiva, la memoria e l'apprendimento.

Al follow-up, la frequenza delle crisi ed il numero di farmaci antiepilettici erano significativamente ridotti rispetto alla valutazione preoperatoria. L'analisi della varianza per misure ripetute, con età, scolarità ed età di esordio delle crisi come covariate, ha evidenziato un miglioramento postoperatorio dell'iniziativa, dell'alternanza concettuale e dell'apprendimento nei pazienti con ELT destra o sinistra ed un miglioramento della denominazione nei pazienti con ELT destra. Nessun cambiamento è stato riscontrato a livello di memoria e percezione visiva.

Questi dati evidenziano diverse modalità di evoluzione delle funzioni cognitive dopo LTA: i compiti che coinvolgono le funzioni esecutive migliorano probabilmente a seguito del controllo dell'interferenza delle scariche epilettiche sulle aree extratemporali. Viceversa, la memoria episodica e la percezione visiva non appaiono facilitate da questo recupero funzionale, sebbene le funzioni cognitive potrebbero migliorare anche per effetto della riduzione dei farmaci antiepilettici. Questi risultati ampliano il pattern cognitivo postoperatorio a lungo termine, con potenziali implicazioni prognostiche.

### *Bibliografia*

*B. Bell, A.R. Giovagnoli. Memory after surgery for epilepsy: risks and hopes. Neurology 2008;71:1302-1303.*

*A.R. Giovagnoli, A. Parente, G. Didato, F. Deleo, F. Villani. Expanding the spectrum of cognitive outcomes after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study of theory of mind. Epilepsia 2016; in press.*



## *Connettività funzionale in pazienti epilettici con disturbi dello sviluppo neuronale*

*G. Sprugnoli, E. Santarnecchi, D. Marino, B. Pucci, R. Rocchi, A. Rossi, G. Vatti*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche e Sensoriali, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

L'eterotopia a banda (SBH) e quella periventricolare nodulare (PNH) sono rare malformazioni congenite della migrazione neuronale frequentemente associate ad epilessia farmaco-resistente. Abbiamo condotto uno studio di connettività tramite Resting State (RS-fMRI) al fine di analizzare il pattern di connettività sia della corteccia normale sia di quella non propriamente migrata.

Sono stati reclutati 5 pazienti con epilessia e disturbi della migrazione neuronale: 1 con SBH e 4 con PNH. Le regioni di corteccia non migrate sono state manualmente individuate usando MRICro. Successivamente è stata estratta il valore medio delle serie temporali del segnale BOLD dalle ROI individuate ed è stata calcolata la matrice di connettività normalizzata utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson. Le matrici di connettività ROI-to-ROI sono state inserite nel "general linear model" con un  $p < .05$  FDR (False Discovery Rate) corretto per confronti multipli.

Le aree di doppia corteccia (SBH) sono risultate essere strettamente correlate a livello di attivazione funzionale con le soprastanti aree di corteccia correttamente migrate e con il network corticale funzionalmente correlato. Un'analogia di connettività funzionale è stata rilevata anche tra i noduli periventricolari, la corteccia soprastante ed il cervelletto. Si è evidenziata, infine, anche una forte connessione funzionale, sia omo che controlaterale, tra le aree di doppia corteccia.

I pattern di connettività funzionale documentati con l'analisi RS-fMRI possono rappresentare il substrato per l'insorgenza e la propagazione delle crisi. Vi sono infatti risultati contrastanti in letteratura rispetto al ruolo ricoperto dalle eterotopie nella genesi dell'attività critica e intercritica. L'analisi della connettività funzionale nei pazienti con tali malformazioni può quindi rivestire un ruolo nell'individuazione del coinvolgimento delle aree eterotopiche nell'epilettogenesi.



## ***Studio di connettività in pazienti con epilessia temporo-mesiale con e senza sclerosi ippocampale***

*C. Pizzanelli<sup>(1)</sup>, I. Pesaresi<sup>(2)</sup>, F.S. Giorgi<sup>(1)</sup>, S. Fabbri<sup>(2)</sup>, G. Tognoni<sup>(1)</sup>, C. Pagni<sup>(1)</sup>, E. Bonanni<sup>(1)</sup>, M. Cosottini<sup>(2)</sup>, U. Bonuccelli<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Dipartimento di Neuroscienze, UO Neurologia, AOU Pisa, Università di Pisa*

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

Recenti studi di connettività hanno evidenziato che l'epilessia temporo-mesiale (MTLE) è un disordine di "sistema" che coinvolge multipli networks neuronali, anche non tradizionalmente legati all'epilessia. Dal punto di vista clinico la MTLE è una entità eterogenea. Mentre la MTLE associata a sclerosi ippocampale (HS) ha una prognosi sfavorevole, essendo in genere farmaco-resistente ed associata a disfunzioni mnesiche, la MTLE criptogenica si associa spesso ad una buona risposta ai farmaci in assenza di alterazioni cognitive.

Lo scopo di questo studio è confrontare la connettività funzionale di pazienti con MTLE e HS (MTLE-HS) con quella di pazienti con MTLE criptogenica (MTLE-no HS), cercando correlazioni con il quadro clinico.

Sono stati arruolati un totale di 20 pazienti con MTLE, 10 con HS (MTLE-HS) e 10 criptogenici (MTLE-no HS), ed un gruppo di 17 controlli sani appaiati per sesso ed età. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti allo stesso protocollo di RM funzionale in condizioni di rest, condotto con scanner 3Tesla. I dati sono stati analizzati attraverso il software FSL, in particolare l'analisi delle componenti indipendenti (CIs) all'interno di ciascun gruppo è stato eseguito con il tool MELODIC mentre le differenze tra gruppi sono state analizzate con il tool DUAL REGRESSION.

Significative differenze tra CIs ( $p < 0,05$ ) sono state ottenute sia confrontando controlli sani con pazienti affetti da MTLE, sia confrontando pazienti con MTLE-HS e pazienti MTLE-no HS. Le differenze sono state osservate sia in sede ippocampale che extra-ippocampale.

L'alterata connettività di multipli networks osservata in pazienti con MTLE conferma l'ipotesi precedentemente formulata di "epilessia di sistema". La presenza di una diversa connettività tra le forme criptogeniche e quelle associate a HS potrebbe riflettere il diverso andamento clinico.



## *Memoria episodica in pazienti affetti da epilessia mioclonica giovanile (JME) e fratelli non affetti: neuropsicologia e risonanza magnetica funzionale*

*L. Caciagli<sup>(1)</sup>, B. Wandschneider<sup>(1)</sup>, M. Centeno<sup>(2)</sup>, C. Vollmar<sup>(3)</sup>, P. Thompson<sup>(1)</sup>, J. O'Muirheartaigh<sup>(4)</sup>, M. Richardson<sup>(4)</sup>, J. Duncan<sup>(1)</sup>, M. Koepp<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, Queen Square, Londra, Regno Unito*

*<sup>(2)</sup>1: Department of Clinical and Experimental Epilepsy / 2: Imaging and Biophysics Department, 1: UCL Institute of Neurology, Queen Square / 2: UCL Institute of Child Health, Londra, Regno Unito*

*<sup>(3)</sup>1: Department of Clinical and Experimental Epilepsy / 2: Department of Neurology, 1: UCL Institute of Neurology, Queen Square / 2: Ludwig-Maximilians-Universität, 1: Londra / 2: Monaco, 1: Regno Unito / 2: Germania*

*<sup>(4)</sup>Institute of Psychiatry, King's College London, Londra, Regno Unito*

Disfunzioni esecutive sono state descritte in pazienti con JME e in fratelli non affetti, e studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno denotato l'iperattivazione del sistema motorio durante compiti di memoria di lavoro in entrambi i gruppi<sup>1,2</sup>. Non è stato dimostrato se funzioni presupponenti l'integrità del lobo temporale, quali la memoria episodica, siano anch'esse alterate.

Abbiamo studiato 30 pazienti JME, 12 fratelli non affetti e 20 controlli sani mediante test neuropsicologici di memoria verbale e non-verbale, e con un paradigma 3T-fMRI di 'codifica mnestica'<sup>3</sup>, durante il quale i partecipanti visualizzano 210 elementi (70 oggetti/parole/volti non familiari) da memorizzare, con successivo compito di riconoscimento fuori dallo scanner.

Pazienti JME, fratelli e controlli sani non presentano differenze in punteggi di memoria verbale, non-verbale, e nell'accuratezza del compito di riconoscimento. Durante la codifica mnestica, pazienti e fratelli iper-attivano la corteccia motoria sinistra, il giro temporale superiore destro e la corteccia orbito-frontale destra rispetto ai controlli. I pazienti iper-attivano anche il giro temporale superiore sinistro e bilateralmente l'area motoria supplementare e l'opercolo rolandico. In un'analisi evento-correlata, caratterizzante l'attivazione specifica per elementi memorizzati<sup>3</sup>, rispetto ai controlli i pazienti ipo-attivano l'ippocampo per tracce verbali, e pazienti e fratelli iperattivano la corteccia cingolata anteriore per tracce non-verbali.

Pur in assenza di alterazioni delle funzioni mnestiche, nella JME si denota una complessa riconfigurazione delle reti neurali della memoria episodica, con iper-reclutamento extra-ippocampale, e concomitante iperattivazione del sistema motorio. Tali tratti sono parzialmente ereditabili, essendo in buona parte riscontrabili anche in fratelli sani.

### *Bibliografia*

- 1. Vollmar C. et al., Brain 2011, 134(6), 1710-1719.*
- 2. Wandschneider B. et al., Brain 2014, 137(9), 2469-2479.*
- 3. Bonelli S.B. et al., Brain 2010, 133(4), 1186-1199.*



## *Correlati emodinamici del ritmo alpha nelle epilessie con e senza fotosensibilità*

*A. Ruggieri<sup>(1)</sup>, A. E. Vaudano<sup>(1)</sup>, P. Avanzini<sup>(2)</sup>, F. Benuzzi<sup>(1)</sup>, S. Meletti<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma*

Investigare i correlati emodinamici del ritmo alpha in un gruppo di soggetti sani e in pazienti con differenti condizioni epilettiche.

60 soggetti suddivisi in 4 differenti gruppi sono inclusi nello studio. Abbiamo sottoposto a co-registrazione Video-EEG-fMRI 16 pazienti con epilessia generalizzata idiopatica e fotosensibilità (IGE PS+), 13 pazienti con epilessia generalizzata idiopatica senza fotosensibilità (IGE PS-), 15 pazienti con epilessia focale (FE) e 16 soggetti sani (CNT). Ogni soggetto è stato registrato in condizione di riposo, ad occhi chiusi, per 10 minuti. Abbiamo eseguito un'analisi di popolazione su tutti i 60 soggetti, un'analisi di gruppo per ogni singolo gruppo e un'analisi di confronto tra gruppi.

L'analisi di popolazione ha evidenziato incrementi BOLD nel talamo, caudato e cingolo anteriore e riduzioni di segnale nelle corteccie sensitivo-motoria, supplementare motoria, visiva, corpo genicolato laterale e altre strutture corticali più mesiali. Il paragone tra gruppi ha dimostrato una maggiore correlazione positiva tra il segnale BOLD e il ritmo alpha nella corteccia sensitivo-motorio e area motoria supplementare (SMA) quando si confrontano IGE PS+ con CNT e IGE PS-. Non sono state rilevate differenze significative nel confronto IGE PS- versus CNT e FE versus CNT.

I network fronto-parietale coinvolti nella genesi del ritmo alfa sono diversi nei IGE PS+ rispetto alle altre sindromi epilettiche e ai controlli sani essendo meno "inibito" nel primo sottogruppo di pazienti. Esiste un collegamento funzionale tra i circuiti scatenanti il fenomeno della fotosensibilità e la genesi del ritmo alpha in questi pazienti.



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Comunicazioni libere

## *Epilettologia in età pediatrica*



## ***Encefalopatie epilettiche ad esordio precoce: importanza della diagnosi genetica nella gestione clinica***

*T. Giacomini<sup>(1)</sup>, M. Cataldi<sup>(1)</sup>, L. Pisciotta<sup>(1)</sup>, S. Janis<sup>(1)</sup>, G. Prato<sup>(1)</sup>, M.M. Mancardi<sup>(1)</sup>, F. Zara<sup>(2)</sup>, P. Striano<sup>(3)</sup>, M.G. Baglietto<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Università degli Studi di Genova, Genova*

*<sup>(2)</sup>Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

*<sup>(3)</sup>Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Valutare l'importanza dell'inquadramento genetico e descrivere presentazione clinica, risposta terapeutica ed outcome di 87 pazienti con EE ad esordio precoce valutati presso il Ns. Istituto tra Ottobre 2014 e Dicembre 2015.

I pazienti sono stati studiati attraverso video EEG, follow-up clinico e neuroradiologico, analisi genetiche compresa analisi Array CGH e pannello genetico per encefalopatie epilettiche (19 geni patogenetici).

14/87 pazienti hanno esordito e sono stati valutati per la prima volta lo scorso anno, gli altri hanno effettuato controlli di follow-up. In 26/87 casi sono stati diagnosticati come S. di Dravet (16 SCN1A, 1 con mutazione di SCN1A + SCN2A, 3 con alterazioni Array CGH). 33/87 hanno manifestato all'esordio S. di West: in 13/33 sintomatica ( trisomia 21, sclerosi tuberosa, sindrome ATRX, lesioni focali, esiti post-emorragici o ipossico-ischemici), 20/33 da eziologia sconosciuta: in 6 casi abbiamo eseguito il pannello genetico con riscontro in 1 paziente di una variante SCN2A, 5 sono in corso di refertazione. 28/87 sono stati classificati come altre forme di EE: 4 con mutazione CDKL5, 2 con varianti TBC1D24, 2 KCNQ2, 1 ATRX, 1 KCNT1, 1 SCN8A, 1 SPTAN, 1 con sindrome di Angelman, 1 Smith Magenis, 1 Williams, 1 con patologia mitocondriale, 3 con malformazioni cerebrali, 1 con sclerosi tuberosa, 3 con pannello genetico negativo.

In molti casi le caratteristiche elettrocliniche delle EE ad esordio precoce non permettono una diagnosi sindrome-specifica. Inoltre, lo stesso difetto genetico può essere correlato a quadri clinici differenti. La diagnosi eziologica è essenziale per la gestione clinica e terapeutica. L'inquadramento diagnostico richiede non solo esami neuroradiologici, biochimici e metabolici, ma anche analisi genetiche approfondite.





***Correlazioni cliniche, elettroencefalografiche e neuroradiologiche in 20 casi di Sclerosi Tuberosa con epilessia ad esordio nei primi 18 mesi di vita***

*M. Cataldi<sup>(1)</sup>, T. Giacomini<sup>(1)</sup>, S. Janis<sup>(1)</sup>, G. Prato<sup>(1)</sup>, M.M. Mancardi<sup>(1)</sup>, M.S. Severino<sup>(2)</sup>, P. Striano<sup>(3)</sup>, M.G. Baglietto<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile - IRCCS G.Gaslini, IRCCS G.Gaslini - Università di Genova*

*<sup>(2)</sup>U.O. Neuroradiologia - IRCCS G.Gaslini, IRCCS G.Gaslini, Genova*

*<sup>(3)</sup>Neurologia Pediatria e Malattie Muscolari, IRCCS G.Gaslini, Genova*

La Sclerosi Tuberosa è una sindrome multisistemica geneticamente determinata caratterizzata, a livello neurologico, dalla presenza di noduli subependimali e tuber corticali, nella maggioranza dei casi coesiste epilessia con esordio entro il primo anno di vita. Abbiamo analizzato eventuali correlazioni fra anomalie elettroencefalografiche e localizzazione, estensione e numero dei tuber corticali.

Descriviamo 20 casi con epilessia esordita nei primi 18 mesi di vita e diagnosi di Sclerosi Tuberosa. I pazienti sono stati studiati attraverso video-EEG e neuroimaging.

Tra i casi di TSC valutati presso la Ns. U.O. e seguiti in follow-up negli ultimi 10 anni 20/45 hanno presentato esordio di epilessia nel primo anno e mezzo di vita correlato ad arresto e/o rallentamento dello sviluppo psicomotorio. Di questi, i 15 pazienti con encefalopatia epilettica o epilessia farmacoresistente presentavano quadri di RM encefalo caratterizzati dalla presenza di un maggior numero di tuber o di lesioni di maggior estensione topografica. 2 pazienti sono andati incontro ad una precoce resezione chirurgica di un tubero, presentando un andamento clinico differente.

Le cause di insorgenza di epilessia ed encefalopatia epilettica nei pazienti con TSC sembrerebbero essere multifattoriali, legate al meccanismo eziopatogenetico, in particolare ad alterazioni della citomorfologia causate dalla disregolazione di mTOR, ma anche il quadro neuroradiologico può essere utile nella valutazione prognostica di questi pazienti.



## ***Disturbo dello Spettro Autistico con e senza Epilessia: studio comparativo di 207 soggetti***

*F. Boscaini<sup>1,2</sup>, L. Zoccante<sup>2</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>2</sup>, F. Beccaria<sup>1</sup>, G. Capovilla<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Carlo Poma, ASST di Mantova*

*<sup>2</sup>U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U.I. di Verona*

Si stima che un terzo dei soggetti Autistici presenti crisi epilettiche, ma la relazione tra epilessia ed autismo è controversa. L'obiettivo è identificare le variabili associate con il rischio di sviluppare epilessia nei soggetti Autistici.

Analisi di 207 soggetti con Autismo, 162 senza Epilessia (gruppo A), 45 con Epilessia (gruppo AE).

L'età media della diagnosi di Autismo è di 52.16 mesi nel gruppo A e 44.23 nel gruppo AE. L'esordio dell'epilessia è 74.81 mesi. I soggetti con APGAR 1' inferiore a 6 sono il 3% per il gruppo A ed il 13,95% per il gruppo AE.

Ritardo dello sviluppo è del 19,74% nel gruppo A e del 44% del gruppo AE. I soggetti sono verbali nel 52,28% nel gruppo A e solo del 28,8% nel gruppo AE. Nel gruppo A il 74,6% ha un QI < 70, nel gruppo AE il 93,02%.

La RMN identifica anomalie nel 38,7% nel gruppo A e nel 73,3% nel gruppo AE.

I test genetici identificano anomalie nel 35,75% nel gruppo A e nel 39,4 nel gruppo AE.

Il gruppo A presenta anomalie EEG nel 38,26% (focali 71,67%; generalizzate 28,33%), il gruppo AE nel 90,9% (focali 84,2%; generalizzate 18,4%).

4 soggetti non assumono terapia, 22 assumono un solo farmaco, 17 necessitano di politerapia.

Il ritardo psicomotorio, il QI basso e le anomalie neuroradiologiche rappresentano un fattore di rischio per epilessia nei soggetti con Autismo. Nei bambini autistici le anomalie EEG sono più frequenti rispetto all'epilessia in sé e sono correlate con regressione autistica.



## ***Deficit di allopregnanolone nell'epilessia dovuta a mutazione del gene PCDH19: studio caso-controllo***

*M. Trivisano<sup>(1)</sup>, C. Lucchi<sup>(2)</sup>, A. Terracciano<sup>(3)</sup>, C. Rustichelli<sup>(4)</sup>, R. Cusmai<sup>(1)</sup>, G.M. Ubertini<sup>(5)</sup>, G. Giannone<sup>(6)</sup>, E. Bertini<sup>(7)</sup>, F. Vigevano<sup>(1)</sup>, J. Gecz<sup>(8)</sup>, G. Biagini<sup>(2)</sup>, N. Specchio<sup>(1)</sup>*

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

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>(3)</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

*<sup>(4)</sup>Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>(5)</sup>Unità di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

*<sup>(6)</sup>Dipartimento di Chimica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

*<sup>(7)</sup>Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

*<sup>(8)</sup>School of Paediatrics and Reproductive Health, Women's and Children's Hospital, University of Adelaide, Australia*

L'epilessia dovuta a mutazione PCDH19, è caratterizzata da un'ampia variabilità fenotipica e penetranza<sup>1</sup>. E' stato ipotizzato che tale variabilità sia dovuta all'interferenza di PCDH19 sui geni AKR1C1-3, coinvolti nel metabolismo dei neurosteroidi<sup>2</sup>. Scopo di questo studio è analizzare i livelli sierici dei neurosteroidi nei pazienti con epilessia dovuta a mutazione PCDH19.

Si tratta di uno studio caso-controllo prospettico. Sono stati arruolati 12 pazienti affetti da epilessia dovuta a mutazione PCDH19 e 15 controlli, reclutati tra i soggetti valutati per pubertà precoce (n=9) o iperandrogenismi (n=6). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a un prelievo ematico al basale (T<sub>0</sub>) e 60 minuti dopo la somministrazione di 0,25 mg ACTH e.v. (T<sub>1</sub>). L'analisi sierica dei neurosteroidi è stata eseguita con cromatografia liquida-spettrometria di massa. Sono stati arruolati unicamente soggetti di sesso femminile, di età omogenea.

I livelli sierici dei neurosteroidi sono risultati essere significativamente inferiori nei pazienti rispetto ai controlli. Al basale (T<sub>0</sub>), l'allopregnanolone è risultato 0.9±0.5 vs 0.18±0.9 ng/ml (p<0.05), il pregnanolone 0.0±0.5 vs 0.3±0.5 ng/ml (p>0.05), il pregnanolone solfato 7.39±5.53 vs 75.41±52.69 ng/ml (p<0.05). Anche i livelli di cortisolo, progesterone e 17-OH progesterone erano inferiori nei pazienti rispetto ai controlli. Tale risultato si è confermato anche al tempo T<sub>1</sub>. Il test di stimolazione con ACTH ha dimostrato un'adeguata funzionalità surrenalica.

Abbiamo documentato la presenza di una down-regolazione della steroidogenesi nei pazienti con epilessia dovuta a mutazione PCDH19. L'allopregnanolone, per l'azione sul recettore GABA-A, potrebbe realisticamente rappresentare un target terapeutico in questa forma di epilessia.

### *Bibliografia*

*1. Specchio N, Marini C, Terracciano A, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. Epilepsia 2011;52:1251-7.*

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



## ***La fotosensibilità come marker precoce della Ceroidolipofusinosi di tipo 2 (CLN-2)***

*N. Pietrafusa<sup>(1,3)</sup>, M. Bellusci<sup>(2)</sup>, M. Trivisano<sup>(3)</sup>, L. De Palma<sup>(3)</sup>, F. Vigevano<sup>(3)</sup>, N. Specchio<sup>(3)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi di Bari*

*<sup>(2)</sup>Neurologia Pediatrica, Ospedale 12 de Octubre, Madrid, Spagna*

*<sup>(3)</sup>U.O.C. di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

Identificazione di criteri clinici/ elettrofisiologici per una diagnosi precoce di CLN-2.

Sono stati studiati retrospettivamente pazienti con CLN-2, seguiti dal 2005 al 2015 presso l'OPBG. E' stato valutato l'esordio dei sintomi, l'epilessia, i deficit motori e cognitivi e i reperti elettrofisiologici.

Il campione è composto da 14 pazienti (follow-up medio  $4,1 \pm 2,6$  anni). L'età media di esordio era di  $3,0 \pm 0,4$  anni. L'epilessia (71%) e la regressione delle tappe acquisite (29%) hanno motivato la prima valutazione neurologica. Deambulazione autonoma acquisita all'età di  $13,5 \pm 2,2$  mesi, prime parole a  $13,3 \pm 5,6$  mesi. All'età di 3 anni nel 100% dei pazienti era presente regressione del linguaggio e/o delle abilità motorie. La RM encefalo mostrava atrofia cerebellare (100%) e alterazioni di segnale della sostanza bianca (77%). All'esordio dell'epilessia i pazienti hanno presentato: crisi miocloniche/atoniche (46%), tonico-cloniche generalizzate (18%) o con segni motori focali (18%). L'EEG ha documentato una risposta fotoparossistica epilettiforme (RFE) in 13/14 casi, evidente sin dal primo EEG nel 75% dei pazienti. L'utilizzo di procedure standardizzate per la fotostimolazione, ha consentito di identificare precocemente la RFE ( $3,60 \pm 0,52$  vs  $4,46 \pm 0,45$  anni,  $p=0,032$ ), documentata a basse frequenze di stimolazione in 9/13 pazienti; la risposta flash-per-flash era evidente in 5/13.

La fotosensibilità precoce con RFE a basse frequenze di stimolazione, è una caratteristica dei pazienti CLN-2. La diagnosi di CLN-2 dovrebbe essere considerata se ciò si documenta in soggetti con ritardo del linguaggio e/o atassia.

### *Bibliografia*

- 1. Diagnosing photosensitive epilepsy: Fancy new versus old fashioned techniques in patients with different epileptic syndromes. Specchio N, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Piccioli M, Specchio LM, Trivisano M, Fusco L, Buttinelli C, Vigevano F. Brain & Development 33 (2011) 294–300.*
- 2. Neuronal ceroid lipofuscinoses: clinical and EEG findings in a large study of Italian cases E. Veneselli E, Biancheri R, Perrone MV, Buoni S, Fois A. Neurol Sci (2000) 21:S75-S81.*



***Cerliponase alfa (BMN 190) intraventricolare in bambini con Ceroidolipofuscinosi tipo 2 (CLN2): risultati di uno studio di Fase 1/2, in aperto a dosi crescenti***

*A. Schulz<sup>(1)</sup>, N. Specchio<sup>(2)</sup>, P. Gissen<sup>(3)</sup>, E. De Los Reyes<sup>(4)</sup>, R. Williams<sup>(5)</sup>, H. Cahan<sup>(6)</sup>, F. Genter<sup>(6)</sup>, D. Jacoby<sup>(6)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Pediatrics Unit, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germania*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia*

*<sup>(3)</sup>Metabolic Unit, Great Ormond Street Hospital for Children, Londra, Regno Unito*

*<sup>(4)</sup>Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, Stati Uniti d'America*

*<sup>(5)</sup>Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, NHS Foundation Trust, Londra, Regno Unito*

*<sup>(6)</sup>BioMarin Pharmaceutical Inc., Biomarin, Novato, Stati Uniti d' America*

CLN2 è una malattia pediatrica genetica rara causata dal deficit dell'enzima TPP1. E' caratterizzata da crisi epilettiche, atassia, perdita del linguaggio e funzioni motorie, cecità, morte precoce. Cerliponase alfa (BMN190) è un enzima TPP1 ricombinante umano. Questo studio di fase 1/2, multicentrico, in aperto, a dosi crescenti, ha valutato la sicurezza, tollerabilità ed efficacia di infusioni intraventricolari di cerliponase alfa effettuate ogni 2 settimane in bambini affetti da CLN2 di età tra 3-16 anni.

I primi 10 soggetti sono stati assegnati ad una delle tre coorti (dosi crescenti) (30mg, 100mg, 300mg). A tutti i soggetti, in seguito, è stata somministrata cerliponase alfa (300mg ogni 2 settimane) per almeno 48 settimane. L'efficacia è stata valutata attraverso l'uso di una scala di valutazione per le CLN2 delle funzioni motorie e del linguaggio.

24 soggetti (9 maschi, 15 femmine età media 4.3 anni [range: 3-8]) sono stati arruolati nello studio. Il 96% dei pazienti ha presentato eventi avversi considerati come "drug-related", la maggioranza di grado 1-2: febbre (46%), ipersensibilità (33%), crisi (33%), epilessia (17%). Sette soggetti (29%) hanno presentato "drug-related" eventi avversi seri. Non ci sono state reazioni anafilattiche/anafilatoidi, ne' sospensioni del trattamento o morti per eventi avversi. Il tasso medio di declino nella scala CLN2 nei 21 soggetti valutabili è stato 0.43 (0.84)/0.0 unità/48 settimana, contro 2.09 (0.97)/1.87 unità/48 settimane osservato nella storia naturale di 41 pazienti.

La terapia enzimatica sostitutiva intracerebroventricolare con cerliponase-alfa è ben tollerata e rallenta la progressione del declino funzionale in bambini con CLN2.



## ***Il contributo del network fronto-talamo-striatale nella Sindrome da Deficit di Glut1: evidenze di neuroimmagini funzionali***

*A.E. Vaudano<sup>(1)</sup>, S. Olivotto<sup>(2)</sup>, A. Ruggieri<sup>(1)</sup>, G. Gessaroli<sup>(1)</sup>, V. De Giorgis<sup>(2)</sup>, A. Parmeggiani<sup>(3)</sup>, P. Veggiotti<sup>(2)</sup>, S. Meletti<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia*

*<sup>(3)</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna*

Identificare bio-marcatore in termini di neuroimmagini funzionali della Sindrome da deficit del trasportatore GLUT1 (GLUT1-DS).

Diciotto pazienti GLUT1-DS con mutazione patogena nel gene SLC2A1 sono stati prospettivamente sottoposti a studio di co-registrazione video-EEG-fMRI. Abbiamo condotto analisi dei dati fMRI correlate alle anomalie EEG registrate e analisi di connettività funzionale durante le fasi di riposo (in assenza di anomalie) (fcMRI). In riferimento allo studio fcMRI, abbiamo identificato eventuali alterazioni relative al circuito motorio, visivo, default mode network e dei gangli della base nei GLUT1-DS rispetto ad una popolazione di soggetti sani.

L'analisi del tracciato EEG ha mostrato anomalie intercritiche (scariche di punta-onda generalizzato) in 10 pazienti GLUT1-DS. Pattern di aumento del segnale BOLD correlato alle anomalie EEG sono stati identificati a livello della premotoria e del putamen bilateralmente, mentre il talamo, la corteccia motoria primaria ed il cingolo hanno dimostrato riduzioni significative dell'attività neuronale. Lo studio fcMRI ha mostrato nel gruppo di pazienti rispetto ai controlli incrementi di connettività del circuito dei gangli della base (in particolare del n.caudato, n.putamen e del n.accumbens) con la corteccia frontale premotoria bilateralmente (area supplementare motoria, cingolo anteriore, giro frontale medio) e con gli altri gangli della base.

L'utilizzo di metodiche complementari di analisi dei dati funzionali ha documentato risultati convergenti, identificando nel network fronto-talamo-striatale un "hub" primario della patogenesi del fenotipo clinico di pazienti con GLUT1-Ds. Le mappe emodinamiche rivelate potrebbero rappresentare bio-marcatore di malattia di pazienti GLUT1-DS, potenzialmente utili per una diagnosi precoce di questa malattia.



## **Status epilettico in età pediatrica: Eziologia, Semiologia e outcome in 173 bambini**

M. Bellusci<sup>1</sup>, A. Benvenega<sup>2</sup>, M. Trivisano<sup>2</sup>, L. De Palma<sup>2</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, S. Cappelletti<sup>2</sup>, L. Fusco<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unità di Neurologia Infantile, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

<sup>2</sup> Unità di Neurologia Infantile, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS, Roma

Descrivere le caratteristiche dei pazienti pediatrici affetti da stato epilettico (SE) e il loro outcome.

Sono stati inclusi 173 bambini seguiti presso l'Ospedale "Bambino Gesù" di Roma (medie: età 4.35±4.85 anni; follow-up 2.74±1.9 anni). Abbiamo adottato la definizione di SE proposta dalla ILAE (1993) e la classificazione di Trinka (2009). È stato costruito un modello multivariante e le odds ratio corrette sono state calcolate con un intervallo di confidenza del 95% (OR [95% IC]).

Il 50% degli SE sono stati sintomatici (32% acuti). L'eziologia idiopatica si associava con SE non convulsivo (OR 49.8 [6.4-345.3]), la metabolica con SE mioclonici (OR 12,0 [3.5-40.7]) e gli SE febbrili con semiologia convulsiva (OR 7.2 [1.5-33.9]).

Dopo lo SE il 67% ha sviluppato epilessia (farmacoresistente nel 50%), il 17% SE ricorrenti. Un peggioramento dell'esame neurologico e deficit cognitivo è stato documentato rispettivamente nel 19% e 15%. Il rischio di sviluppare alterazioni cognitive e deficit all'esame neurologico aumentava per SE di durata >24 ore (OR 6.00 [2.0-17.1] e 8.58 [2.7-27.1]) e nei pazienti di età <1 mese (OR 4.84 [1.13-17.3] e 6.7 [1.17-27.1]).

La ricorrenza di SE è associata ad eziologia criptogenetica (OR 11.5 [2.2-61.8]), genetica (OR 8.87 [2.46-42.63]) e semiologia mioclonica (OR 6.1 [1.1-29.4]). L'epilessia dopo SE è associata ad eziologia acuta sintomatica (OR 0.12 [0.04-0.40]) e febbrile SE (OR 0.06 [0.008-0.40]).

L'età di esordio e la durata dello SE sono variabili indipendenti associate al peggior outcome neurocognitivo. Il rischio di sviluppare epilessia è più basso dopo gli SE acuti sintomatici e febbrili.

### **Bibliografia**

1. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993. Jul-Aug;34(4):592-6.

2. Trinka E, Höfler J, Zerbs A. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*. 2012. Sep;53 Suppl 4:127-38.



## ***Fixation off sensitivity pattern: studio retrospettivo di 7 anni su pazienti pediatrici in un centro di terzo livello***

*A. Orsini<sup>(1)</sup>, V. Mandava<sup>(1)</sup>, S. Thomas<sup>(1)</sup>, Z. Zaiwalla<sup>(2)</sup>, G. Anand<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Department of Paediatric Neurology, Oxford Children's Hospital, Oxford, Regno Unito*

*<sup>(2)</sup>Department of Clinical Neurophysiology, John Radcliffe Hospital, Oxford, Regno Unito*

Il termine Fixation Off Sensitivity pattern (FOS), è stato coniato da Panayiotopoulos, per definire quel fenomeno elettroencefalografico indotto dall'eliminazione della fissazione o della visione centrale. FOS é caratterizzata da anomalie epilettiformi in regioni posteriori o generalizzate che iniziano e perdurano una volta chiusi gli occhi. Questo fenomeno è un termine che può riferirsi ad una condizione che si manifesta clinicamente con epilessia (maggior parte dei casi) o rappresentare solo un'anomalia elettroencefalografica. Può essere facilmente dimostrato usando metodi che eliminano la fissazione (come l'utilizzo di lenti particolari) che non permettono alla luce di raggiungere la retina. (1,2)

Dimostrare la presenza di FOS nelle sindromi epilettiche in eta evolutiva oltre alle forme di epilessia occipitale e caratterizzare i pazienti che presentano questa alterazione elettroencefalografica.

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva 9250 video EEG (vEEG) di pazienti pediatrici afferiti al centro di Neurofisiologia Pediatrica di terzo livello di Oxford (UK) per eseguire registrazione vEEG in veglia e sonno. Di questi pazienti abbiamo selezionato quelli in cui era presente (FOS).

66/9250 (0,7 %) pazienti sono risultati avere una (FOS). Di questi solo 35 (0,3%) sono stati confermati mediante l'utilizzo di lenti adeguate con l'adeguato protocollo. 22 erano affetti da sindromi epilettiche diverse da quella occipitale.

FOS è presente anche in altre sindromi epilettiche, non solo in quella occipitale ed è un pattern che in un'ampia percentuale di casi determina farmaco resistenza.

### ***Bibliografia***

- 1. Fixation-off sensitivity. Brigo F, Rossini F, Stefani A, Nardone R, Tezzon F, Fiaschi A, Manganotti P, Bongiovanni LG. Clin Neurophysiol. 2013 Feb;124(2):221-7. Riferimenti*
- 2. Fixation-off sensitivity in epilepsies other than the idiopathic epilepsies of childhood with occipital paroxysms: a 12-year clinical-video EEG study. Michail Koutroumanidis, Katerina Tsatsou, Sue Sanders, Michael Michael, Stella V.Tan, Alexandros Agathonikou, Chrysostomos P.Panayiotopoulos. Epileptic Disord 2009;11(1):20-36*





## *Profilo neuropsicologico e criteri EEG: un modello predittivo per l'Epilessia Rolandica*

*M. Filippini, A. Boni, A. Russo, S. Landini, G. Duma, G. Gobbi*

*Unità Operativa Complessa (UOC) di Neuropsichiatria Infantile (NPI), IRCCS Ospedale Bellaria, Bologna*

L'Epilessia Rolandica (ER) è una forma di epilessia idiopatica, la cui benignità è spesso messa in discussione data l'elevata comorbidità con problematiche neuropsicologiche. Numerosi studi evidenziano le interferenze delle anomalie EEG sulle funzioni neuropsicologiche, pur con risultati contrastanti considerando i diversi tipi di criteri EEG delle anomalie, quali: presenza in sonno e/o veglia, lateralizzazione, tipo. Altri studi sottolineano il ruolo di variabili cliniche legate all'epilessia, quali: durata, età di esordio, numero di farmaci, frequenza delle crisi. A partire da tale background, il nostro studio retrospettivo si propone di considerare i criteri EEG indicati dalla letteratura e le variabili cliniche legate all'epilessia, per analizzare gli effetti sulle funzioni neuropsicologiche.

Sono stati raccolti i dati di 36 pazienti con diagnosi di ER che avevano effettuato valutazione neuropsicologica e registrazione EEG di veglia e sonno presso la nostra UOC dal 2002 al 2015. Le funzioni neuropsicologiche indagate sono state: intelligenza, memoria, linguaggio, attenzione, integrazione visuo motoria, apprendimenti.

I risultati evidenziano un differente impatto delle variabili considerate. L'età di esordio, la durata della malattia, il numero di farmaci e la frequenza delle crisi hanno un impatto significativamente negativo su diverse funzioni neuropsicologiche. Tra i criteri EEG, la frequenza di scarica nel sonno NREM e la presenza di multifocalità correlano negativamente solo con le abilità di integrazione visuo motoria.

Il nostro studio dimostra che le problematiche neuropsicologiche dell'ER dipendono dall'interazione tra diverse variabili. I risultati sono discussi rispetto all'impatto sullo sviluppo dei networks cognitivi ed alle implicazioni nella scelta terapeutica.

### *Bibliografia*

- 1. EEG characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Nicolai J, van der Linden I, Arends JB, van Mil SG, Weber JW, Vles JS, Aldenkamp AP. Epilepsia. 2007 Nov;48(11):2093-100.*
- 2. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Epilepsy Behav. 2015 Apr;45:85-91.*



***Stimolazione vagale non invasiva (t-VNS): un nuovo approccio terapeutico all'epilessia farmacoresistente***

*E. Cesaroni, S. Siliquini, S. Cappanera, L. Porfiri, A. Tavoni, M. Severini, C. Passamonti, N. Zamponi*

*SOD Neuropsichiatria Infantile - Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia infantile, Ospedali Riuniti Ancona*

La stimolazione del nervo vago (VNS) ha acquisito un ruolo nella terapia dell'epilessia farmacoresistente. Da poco è in commercio un device che stimola il nervo vago in via indiretta (t-VNS). Tale device ha dimostrato un funzionamento analogo a quello impiantabile. (1-2) Sono ancora carenti studi che possano meglio chiarire la sua applicabilità e sicurezza. Dalla nostra recente esperienza è nata l'esigenza di proporre un protocollo di studio.

Abbiamo analizzato i dati ottenuti dall'applicazione del t-VNS su 11 pazienti con epilessia farmacoresistente potenzialmente candidabili a VNS. La prima stimolazione ambulatoriale ci ha permesso di stabilirne la fattibilità. La stimolazione era per un periodo di 6 mesi. Al termine veniva valutata l'efficacia del trattamento come riduzione delle crisi ed effetti collaterali.

Sono stati selezionati 11 pazienti di età >6 anni farmacoresistenti. 6/11 pazienti con età inferiore ai 14 anni, con un livello cognitivo moderato-severo, non hanno tollerato il device. Un paziente ha interrotto la stimolazione per scarsa compliance; due hanno optato per l'impianto di VNS, due hanno prolungato il periodo di stimolazione. I 3/4 pazienti che hanno mantenuto il device per 6 mesi hanno ottenuto una riduzione delle crisi fino al 75% .

Con i limiti di una esperienza preliminare, possiamo dedurre che la tollerabilità di questo stimolatore è limitata dall'età e in parte dal livello cognitivo del soggetto. Non si sono registrati effetti collaterali. Nei due pazienti che hanno adottato entrambe le metodiche si sono ottenuti risultati sovrapponibili. Al fine di valutare le reali potenzialità di questa metodica, abbiamo elaborato un protocollo di utilizzo aziendale.

***Bibliografia:***

*1- Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial. He W, Wang XY, Zhou L, et al. 2015 Aug 21;16:371.*

*2-. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Eur J Neurol. 2015 Sep;22(9):1260-8.*



## ***Chirurgia dell'epilessia in una popolazione pediatrica: dati clinici e di follow-up nei primi 100 casi operati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù***

*L. De Palma<sup>(1)</sup>, A. De Benedictis<sup>(1)</sup>, N. Pietrafusa<sup>(1)</sup>, S. Cappelletti<sup>(1)</sup>, B. Bernardi<sup>(2)</sup>, F. Diomedes Camassei<sup>(3)</sup>, M.C. Garganese<sup>(4)</sup>, L. Figà-Talamanca<sup>(2)</sup>, M. Trivisano<sup>(1)</sup>, L. Fusco<sup>(5)</sup>, C.E. Marras<sup>(6)</sup>, N. Specchio<sup>(1)</sup>, F. Vigevano<sup>(5)</sup>*

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

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

*<sup>(3)</sup>Unità di Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>(4)</sup>Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>(5)</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>(6)</sup>Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Scopo dello studio è raccogliere i dati elettro-clinici, radiologici e di outcome post-chirurgico nei primi 100 casi operati per epilessia focale farmaco-resistente presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 2009 al 2015.

Abbiamo rivalutato retrospettivamente tutti i dati clinici, neurofisiologici e di neuroimaging e le visite di follow-up. Sono stati inclusi 100 pazienti. L'età media di esordio delle crisi era  $4,9 \pm 6$  anni, mentre l'età all'intervento era di  $11,1 \pm 9$  anni, con una durata media dell'epilessia di  $6,2 \pm 7$  anni. Tutti i pazienti hanno beneficiato di una RM cerebrale, quasi sempre alterata (97%), di una valutazione neuropsicologica e di una Video-EEG basale (nel 96% dei casi con durata maggiore di 24h). La SEEG è stata eseguita in 27 pazienti.

Il follow-up medio è di  $23,5 \pm 19$  mesi, nel 96% di almeno 6 mesi. Il 73% sono in Engel classe I, il 12% in Engel II, l'11% in Engel III mentre il 6% in Engel IV. 35% dei pazienti sono liberi da crisi e hanno sospeso tutti i farmaci antiepilettici. La patologia più frequente è la Displasia Corticale Focale (30%), seguita dai Tumori di Basso Grado (20%) e dagli Amartomi Ipotalamici (18%). Il tasso di libertà da crisi cambia significativamente in rapporto alla patologia: 95% dei tumori non hanno più presentato crisi, contro il 76% delle Displasie Corticali Focali e il 61% degli Amartomi ipotalamici.

I nostri risultati mostrano un buon outcome globale (73% dei pazienti liberi da crisi), più favorevole per i Tumori e le Displasie Corticali Focali.



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Comunicazioni libere *Aspetti diagnostici e terapeutici dell'epilessia*



## *La gestione della prima crisi epilettica dal Pronto Soccorso al neurologo: l'esperienza udinese*

G. Pauletto<sup>(1)</sup>, M. Fanzutti<sup>(2)</sup>, C. Lettieri<sup>(1)</sup>, A. Vogrig<sup>(3)</sup>, S. Monaco<sup>(3)</sup>, R. Eleopra<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria, Udine

<sup>(2)</sup>Clinica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Udine

<sup>(3)</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Biomediche e del Movimento, Università di Verona, Verona

La prima crisi epilettica pone molteplici problematiche diagnostiche e terapeutiche, anche alla luce della nuova definizione di epilessia<sup>1</sup>. Di seguito, descriviamo l'esperienza gestionale della prima crisi epilettica, presso il nostro Ospedale, con particolare riferimento al ruolo dell'Elettroencefalogramma ed alla terapia.

Studio retrospettivo: sono stati esaminati i pazienti inviati a visita neurologica urgente dal Pronto Soccorso, con diagnosi di "crisi epilettiche/convulsioni", nel periodo 01/07/2014-30/06/2015.

Fra 176 pazienti consecutivi, valutati in urgenza per "crisi epilettiche/convulsioni", 159 avevano effettivamente presentato una prima crisi epilettica. Il numero di accessi era distribuito soprattutto nei primi giorni della settimana, con esordio diurno nel 72% dei casi. Nel 15%, vi era un riscontro tossicologico positivo (alcol/psicostimolanti). Il 56% dei pazienti sottoposti a neuroimmagine presentava una TC positiva, mentre, nel 41% dei casi, vi erano anomalie epilettiche all'EEG. Centootto pazienti (68%), con positività alla neuroimmagine e/o all'EEG, sono stati posti in terapia antiepilettica: il farmaco maggiormente utilizzato, considerate la sintomaticità delle crisi, l'età media e le comorbidità, è stato il Levetiracetam. La recidiva di crisi entro l'anno si è verificata nel 32% dei casi. Lo stato di male è una rara evenienza (3.7% dei casi) e non si è mai verificato nelle recidive.

In urgenza, la distribuzione temporale della prima crisi sottolinea il ruolo della deprivazione ipnica e delle diverse abitudini di vita nel week-end. L'EEG in urgenza è fondamentale per un corretto inquadramento diagnostico<sup>2</sup> e la sua positività, unitamente alla neuroimmagine, determina un'immediata presa in carico terapeutica.

### *Bibliografia*

1. RS Fisher, C Acevedo, A Arzimanoglou, A Bogacz, JH Cross, CE Elger, J Engel Jr, L Forsgren, JA French, M Glynn, DC Hesdorffer DC, BI Lee, GW Mathern, SL Moshé, E Perucca, IE Scheffer, T Tomson, M Watanabe and S Wiebe. An Operational Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia* 55(4):475-482, 2014

2. A Krumholz, S Wiebe, GS Gronseth, DS Gloss, AM Sanchez, AA Kabir, AT Liferidge, JP Martello, AM Kanner, S Shinnar, JL Hopp, JA French. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology* 2015;84:1705-13



## *La sindrome di Angelman dell'adolescente e dell'adulto*

C. Sueri<sup>(1)</sup>, E. Ferlazzo<sup>(1)</sup>, M. Elia<sup>(3)</sup>, P. Bonanni<sup>(4)</sup>, G. Randazzo<sup>(4)</sup>, S. Gasparini<sup>(2)</sup>, T. D'Agostino<sup>(1)</sup>, M.A. Bellavia<sup>(2)</sup>, R.A. Sapone<sup>(1)</sup>, M. Ascoli<sup>(2)</sup>, U. Aguglia<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro Regionale Epilessie, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

<sup>(2)</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

<sup>(3)</sup>Istituto di Ricerca sul Ritardo Mentale e l'Involuzione Cerebrale, IRCCS Oasi Maria SS, Troina

<sup>(4)</sup>Centro di Diagnosi e Cura delle Epilessie, IRCCS E. Medea, Conegliano-Pieve di Soligo

Le caratteristiche clinico-neurofisiologiche dei bambini con S. di Angelmann(SA) sono ben note(1). Il fenotipo SA dell'adolescente-adulto non è stato finora ben definito. Scopo dello studio è descrivere le caratteristiche clinico-neurofisiologiche di un vasto gruppo di adolescenti e adulti con SA.

Quarantasei pazienti(età media 25 anni, range 14-45) con SA di età  $\geq 14$  anni sono stati reclutati da differenti Centri Italiani e sottoposti a valutazione clinico-anamnestica, esame neuropsicologico e poligrafia EEG-EMG in veglia da parte di una équipe costituita da 2 neurologi esperti in SA, 1 neuropsicologo, 1 tecnico di neurofisiopatologia. Associazioni tra diagnosi genetica e variabili cliniche sono state valutate mediante chi-quadro.

Quarantadue dei 46 pazienti(91,3%) avevano presentato crisi esordite tra 1 mese-12 anni (mediana 16.5 mesi). Di questi, 27(64.3%) erano seizure-free dall'età media di 10.4 anni(range 2-39) mentre 15(35.7%) presentavano crisi a frequenza annuale-plurisettimanale. Trentanove assumevano terapia antiepilettica. L'EEG evidenziava attività di fondo lenta in 25/46 pazienti(55.6%). Trentacinque pazienti presentavano almeno uno dei patterns EEG descritti in pazienti adulti con SA(2): "tipo 1" in 20 pazienti; "tipo 2" in 19 pazienti; "tipo 3" in 27 pazienti. La poligrafia ha mostrato tremore corticale in 26/37(70.3%). Disturbi del sonno, presenti nell'infanzia in 39 pazienti(89%), persistevano in età adulta solo in 13(33.3%). I pazienti con delezione materna presentavano una frequenza di epilessia significativamente maggiore( $p=0.03$ ). La frequenza delle crisi e dei disturbi del sonno era sovrapponibile nei vari gruppi.

Il fenotipo dei pazienti adolescenti e adulti con SA è meno severo rispetto all'infanzia. In particolare, le crisi epilettiche e i disturbi del sonno tendono a regredire con l'età.

### *Bibliografia*

1. Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013;48:271-9.

2. Leyser M, Penna PS, de Almeida AC, Vasconcelos MM, Nascimento OJ. Revisiting epilepsy and the electroencephalogram patterns in Angelman syndrome. *Neurol Sci.* 2014 ;35:701-5.



***Da NPD a SHE, passando da NFLE: un viaggio lungo 35 anni***

*P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, L. Vignatelli<sup>1</sup>, F. Provini<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, F. Cirignotta<sup>3</sup>, I. Naldi<sup>1</sup>, L. Parrino<sup>4</sup>, R. Manni<sup>5</sup>, M. Zucconi<sup>6</sup>, C. Marini<sup>7</sup>, A. Gambardella<sup>8</sup>, R. Guerrini<sup>7</sup>, F. Vigeveno<sup>9</sup>, L. Tassi<sup>10</sup>, L. Nobili<sup>10</sup> e il Bologna Consensus Group*

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

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

<sup>3</sup>*Unit of Neurology, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna*

<sup>4</sup>*Sleep Disorders Center, Department of Neurology, University of Parma*

<sup>5</sup>*Institute of Neurology Mondino, University of Pavia*

<sup>6</sup>*Sleep Disorders Centre, Dept. of Clinical Neurosciences, San Raffaele Institute and Hospital, Milan*

<sup>7</sup>*Neurology Unit and laboratories, A. Meyer Children's Hospital, Florence*

<sup>8</sup>*Magna Græcia University of Catanzaro, Regional Epilepsy Center at Bianchi Melacrino Morelli Hospital, Reggio Calabria*

<sup>9</sup>*Division of Neurology, Bambin Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome*

<sup>10</sup>*"C. Munari" Center for Epilepsy Surgery, Niguarda Hospital, Milan*

L' Epilessia Frontale Notturna (Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy, NFLE) è una forma di epilessia focale descritta per la prima volta negli anni '80 come disturbo del sonno di natura controversa denominato Nocturnal Paroxysmal Dystonia (NPD)<sup>1</sup>. Sebbene rara, è una sindrome di grande interesse nella pratica clinica per i problemi che pone di diagnosi differenziale con altri fenomeni parossistici del sonno, spesso benigni, come le parasonnie o le crisi di origine psicogena. Fino ad oggi non esisteva una definizione condivisa della sindrome ed era presente un certo disaccordo sulle fondamentali caratteristiche elettro-cliniche necessarie per la diagnosi.

Per migliorare la definizione di questa condizione e stabilire dei criteri diagnostici condivisi, nel settembre 2014 è stata organizzata a Bologna una Consensus Conference della durata di due giorni utilizzando un metodo sistematico. Alla Conferenza hanno partecipato i maggiori esperti internazionali di NFLE.

Dalla discussione sono emersi i seguenti punti: le crisi tipiche della sindrome sono correlate al sonno non tanto alla notte; le crisi possono originare anche da aree corticali al di fuori del lobo frontale; la semeiologia degli attacchi ipermotoria riflette l'interessamento primario o secondario delle strutture frontali; l'eziologia può essere eterogenea ma nella maggior parte dei casi rimane sconosciuta. Sono stati individuati tre livelli diagnostici; possibile (testimoniata), clinica (video documentata), confermata (registrata in Video-poligrafia). In seguito a queste considerazioni si è ritenuto opportuno modificare il nome NFLE in SHE (Sleep related Hypermotor Epilepsy)<sup>2</sup>.

***Bibliografia***

*1. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. J NeurolNeurosurgPsychiatry 1986;49:375-380*

*2 Definition and diagnostic criteria of Sleep Related Hypermotor Epilepsy (SHE). Neurology 2016. In press*



***“Se le crisi lasciano senza parole”: proposta di un nuovo protocollo per la valutazione del linguaggio durante le crisi***

*L. Ferri<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, L. Alvisi<sup>1,2</sup>, M. Fabbri<sup>3</sup>, S. Boscarato<sup>3</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, C. Stipa<sup>1,2</sup>, L. di Vito<sup>1,2</sup>, C. Leta<sup>1,2</sup>, V. Menghi<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna*

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

*<sup>3</sup>Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

Lo studio del linguaggio in una crisi epilettica è di fondamentale importanza per stabilire se il paziente è eleggibile alla chirurgia. Attualmente non esistono strumenti validati per l'analisi critica del linguaggio e spesso l'interrogatorio viene condotto da personale che non ha ricevuto una specifica formazione. Scopo dello studio è stato quello di elaborare uno strumento standardizzato per la valutazione pericritica del linguaggio.

Abbiamo selezionato un pool di 63 registrazioni video-EEG critiche in cui era presente un disturbo del linguaggio. Un equipe di logopedisti, tecnici e clinici ha revisionato le crisi tentando di caratterizzare il disturbo del linguaggio e di evidenziare gli errori/criticità inerenti all'interrogatorio.

Dal pool originale abbiamo selezionato 20 crisi per 20 pazienti (12 F, età media 37,7 range 23-75, 18 destrimani). L'interrogatorio critico in 8/20 pazienti era sufficiente per una precisa caratterizzazione del disturbo del linguaggio, in 4 su 20 ha fornito delle conclusioni parziali, nei restanti casi non ha consentito di caratterizzare natura del disturbo. A seguito di un'analisi logopedica e tenendo conto degli errori enucleati durante l'interrogatorio è stato elaborato un protocollo diagnostico basato su prove linguistiche in successione gerarchica.

Lo studio ha evidenziato alcune criticità riguardanti la modalità abituale di valutazione del linguaggio in parte legate alla natura parossistica e alla breve durata delle crisi, in parte legate alla mancanza di formazione specifica. A nostra conoscenza questo è il primo tentativo di standardizzare lo studio critico del linguaggio durante le crisi nato da un approccio multidisciplinare.





***Approccio multidisciplinare allo stato di male epilettico refrattario nell'adulto: stato dell'arte a Bologna e proposte di miglioramento***

*E. Pasini, M. Zanello, R. Michelucci*

*UOC Neurologia, IRCCS – Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna*

Lo stato di male epilettico (SE) è la più comune urgenza neurologica dopo le patologie cerebro-vascolari. Una percentuale variabile fra il 23 e il 43% degli SE evolve in SE refrattario (SER), una condizione gravata da un elevatissimo tasso di mortalità (15-65%) e morbilità, ma tuttora poco conosciuta dal punto di vista eziopatogenetico e terapeutico<sup>1,2</sup>.

Tutti i casi di SE refrattario o super-refrattario afferiti consecutivamente presso i reparti di Neurologia e Terapia Intensiva della nostra AUSL e dal 03/01/2015 al 31/10/2015 sono stati inclusi. Per ogni paziente l'iter diagnostico-terapeutico è stato gestito dai medici di reparto.

Abbiamo raccolto in totale 7 casi di SE refrattario e 3 di SE super-refrattario, di cui uno convulsivo, uno non convulsivo in coma, e 8 focali (due con disturbo di coscienza). Due pazienti avevano  $STESS \leq 2$  e  $8 \geq 3$ . Sette dei 10 pazienti sono stati gestiti in ambiente intensivologico, 4 di questi sono stati sottoposti a terapia con anestetici, in 3 è stata indotta un'attività EEGgrafica di burst suppression. Una paziente è stata trattata con terapia immunomodulante per la chiara eziologia disimmune. La mortalità è risultata pari al 30% a un mese.

Le scelte clinico-terapeutiche nei pazienti osservati sono state estremamente eterogenee in relazione a numerosi fattori quali l'eziologia dello SE, le comorbidità e le abitudini dei medici curanti. Emerge, già all'interno di una piccola popolazione studiata, la necessità di definire linee guida e percorsi terapeutici uniformi al fine di evitare il rischio di trasformare SE responsivi in SER o super-refrattari.

***Bibliografia***

- 1. Giada Giovannini, Giulia Monti, Michela M. Polisi, et al. A one-year prospective study of refractory status epilepticus in Modena, Italy. Epilepsy & Behavior (2015) 49:141-5*
- 2. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain (2012) 135: 2314-2328*



## ***Neurosteroidi endogeni: riduzione dei livelli liquorali di Allopregnanolone durante lo stato epilettico***

*G. Monti<sup>1</sup>, C. Lucchi<sup>2</sup>, C. Rustichelli<sup>2</sup>, G. Giovannini<sup>1</sup>, S. Meletti<sup>1</sup>, G. Biagini<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile-NOCSAE, AUSL Modena*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Biomediche e Metabolismo, Laboratorio di Epilettologia sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Gli steroidi neuroattivi, come l'allopregnanolone (AP), sono modulatori allosterici positivi del recettore GABA<sub>A</sub> e agiscono potenziando sia l'inibizione sinaptica che extrasinaptica<sup>1</sup>. Pertanto l'AP potrebbe essere efficace nel trattamento dello stato epilettico (SE) resistente alle benzodiazepine ma non sono disponibili dati sui livelli di AP nel sistema nervoso centrale (CNS) in questi pazienti. Abbiamo intrapreso uno studio per valutare i livelli sierici e liquorali di AP in pazienti durante lo SE.

Abbiamo retrospettivamente (2007-2015) valutato i campioni di sangue e liquor di 41 pazienti adulti con diagnosi di SE, sottoposti a rachicentesi all'esordio dello SE, con esclusione di un'infezione del CNS. Il gruppo di controllo è costituito da 41 soggetti con accertamenti liquorali negativi (sospetta ipertensione intracranica idiopatica, meningite/encefalite, o malattia infiammatoria del CNS). L'analisi quantitativa dei neurosteroidi è stata effettuata mediante spettrometria di massa tandem.

I livelli sierici di AP non hanno rivelato differenze significative tra controlli e pazienti; mentre i livelli liquorali di AP sono diminuiti del 30% ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney test) nei pazienti rispetto ai controlli. La regressione lineare non ha evidenziato una relazione tra livelli sierici e liquorali di AP nei controlli ( $R^2 = 0,06$ ,  $p = 0,27$ ), mentre la evidenza ( $R^2 = 0,57$ ,  $p = 0,003$ ) nei pazienti con SE.

Abbiamo dimostrato che l'Allopregnanolone endogeno è notevolmente ridotto nel liquor durante lo SE. La somministrazione esogena di AP in questi pazienti potrebbe ristabilire i normali livelli nel SNC, grazie alla maggiore permeabilità della BEE durante lo SE e diventare un potenziale trattamento nei casi resistenti alle benzodiazepine, come suggerito da recenti case report<sup>2,3</sup>.

### ***Bibliografia:***

1. *Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. Curr Opin Neurol 2010;23:170-176.*
2. *Rogawski MA, Loya CM, Reddy K, et al. Neuroactive steroids for the treatment of status epilepticus. Epilepsia 2013;54(suppl 6):93-98.*
3. *Broomall E, Natale JE, Grimason M, et al. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. Ann Neurol 2014;76:911-915.*



***Marcatori sierici del metabolismo osseo in pazienti adulti affetti da epilessia ed effetto della somministrazione di vitamina D sul controllo delle crisi epilettiche***

*M. Tombini, G. Assenza, A. Benvenga, C. Campana, F. Assenza, V. Di Lazzaro*

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

Lo scopo è stato quello di valutare marcatori sierici del metabolismo osseo in pazienti adulti con epilessia trattati con diversi farmaci antiepilettici (FAE). Inoltre, è stato valutato l'effetto della somministrazione della vitamina D (VitD) sulla frequenza delle crisi.

In 150 pazienti affetti da epilessia in terapia cronica con FAE e 38 soggetti sani di controllo sono state determinate le concentrazioni sieriche di calcio, fosfato, ormone paratiroideo (PTH) e 25-idrossi VitD. I livelli di questi marcatori sono stati analizzati tenendo conto delle diverse caratteristiche di epilessia e trattamento. Infine, in un gruppo di 48 pazienti è stato valutato l'effetto della somministrazione orale di VitD per 3 mesi.

I pazienti con epilessia hanno mostrato livelli sierici significativamente inferiori di VitD rispetto ai controlli, correlati negativamente con la durata del trattamento. Nel 32,7% dei pazienti è stata rilevata una carenza di VitD, nel 62,6% un'insufficienza, e solo il 4,7% dei pazienti aveva valori normali. La politerapia e i farmaci induttori hanno mostrato effetti più detrimentalmente. E' stata evidenziata, solo nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, una debole correlazione inversa tra la frequenza delle crisi e i livelli di VitD, ma la somministrazione di VitD non ha avuto effetti significativi sul controllo delle crisi epilettiche.

Abbiamo osservato nei pazienti con epilessia una significativa diminuzione della concentrazione sierica di VitD, in gran parte dipendente dalle caratteristiche e dalla durata del trattamento. La somministrazione di VitD in un gruppo di pazienti non ha evidenziato un chiaro effetto anticonvulsivante.



**Perampanel: efficacia e tollerabilità in pazienti pediatrici con epilessia farmacoresistente – uno studio multicentrico nazionale**

*P. De Liso<sup>1,2</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>, L. De Palma<sup>2</sup>, P. Bonanni<sup>3</sup>, E. Osanni<sup>3</sup>, G. Coppola<sup>4</sup>, P. Parisi<sup>5</sup>, S. Grosso<sup>6</sup>, A. Verrotti<sup>7</sup>, A. Spalice<sup>1</sup>, F. Nicita<sup>1</sup>, N. Zamponi<sup>8</sup>, S. Siliquini<sup>8</sup>, L. Giordano<sup>9</sup>, P. Martelli<sup>9</sup>, R. Guerrini<sup>10</sup>, A. Rosati<sup>10</sup>, L. Ilvento<sup>10</sup>, V. Belcastro<sup>11</sup>, P. Striano<sup>12</sup>, G. Capovilla<sup>13</sup>, F. Beccaria<sup>13</sup>, O. Bruni<sup>14</sup>, A. Luchetti<sup>14</sup>, G. Gobbi<sup>15</sup>, A. Russo<sup>15</sup>, D. Pruna<sup>16</sup>, R. Cusmai<sup>2</sup>*

- <sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma  
<sup>2</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma  
<sup>3</sup>Unità di Epilessia e Neurofisiologia clinica, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano  
<sup>4</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Università di Salerno, Salerno  
<sup>5</sup>Dipartimento NESMOS, Facoltà di Medicina e Psicologia, Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza, Roma  
<sup>6</sup>Unità di Neuroimmunologia ed Endocrinologia pediatrica, Università di Siena  
<sup>7</sup>Dipartimento di Pediatria, Università de L'Aquila, L'Aquila  
<sup>8</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Università Politecnica delle Marche, Ancona  
<sup>9</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Spedali Civili, Brescia  
<sup>10</sup>Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Università di Firenze  
<sup>11</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Sant'Anna, Como  
<sup>12</sup>Unità di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova  
<sup>13</sup>Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale C. Poma, Mantova  
<sup>14</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Andrea, Roma  
<sup>15</sup>Università di Neurologia Pediatrica, Istituto delle Scienze Neurologiche, IRCCS, Bologna  
<sup>16</sup>Unità di Epilettologia, Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità del Perampanel (PER) in pazienti di età pediatrica con epilessia farmacoresistente.

Lo studio osservazionale multi-centrico nazionale è stato condotto in 16 centri. Sono stati inclusi pazienti con età  $\leq 18$  anni. L'efficacia è stata definita come la riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza mensile delle crisi dell'ultimo trimestre di osservazione comparate con la baseline. Presentiamo i dati dei pazienti con follow-up (FU)  $\geq 5$  mesi.

Sono stati inclusi 62 pazienti (33M) con un'età media di 14 anni (6-18 anni). L'età media all'esordio dell'epilessia era di 3,5 anni (range 1 mese – 13 anni). Nel 63% l'epilessia era focale sintomatica. In media il numero di farmaci antiepilettici (AEDs) utilizzati precedentemente era di 7,08; il numero medio di AEDs assunti in concomitanza col PER è stato di 2,48. La dose media di PER utilizzata è stata 7,08 mg (2-12 mg). Dopo un FU medio di 7 mesi (5-13 mesi), 48 pazienti (77%) hanno continuato ad assumere PER. L'efficacia riscontrata è stata del 50% (31/62), con 16% dei pazienti con una riduzione della frequenza delle crisi  $\geq 75\%$  e il 5% (3/62) seizure free. Nel 10% dei pazienti si è osservato un aggravamento delle crisi. 25 pazienti (40%) hanno presentato effetti collaterali, tra i quali i più frequenti sono stati: irritabilità, vertigini e sedazione.

I nostri dati preliminari suggeriscono una buona efficacia e tollerabilità del PER come farmaco aggiuntivo nella terapia delle epilessie farmacoresistenti.



## **Qualità di vita e sintomi psichiatrici in pazienti trattati con Perampanel: risultati preliminari dello studio prospettico**

R. Quintas<sup>1</sup>, G. Didato<sup>1</sup>, F. Deleo<sup>1</sup>, I. Pappalardo<sup>1</sup>, C. Pastori<sup>1</sup>, M. de Curtis<sup>1</sup>, L. Canafoglia<sup>2</sup>, F. Villani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale – Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>2</sup>U.O. Neurofisiopatologia ed Epilettologia Diagnostica – Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Sintomi depressivi, irritabilità e aggressività sono riportati come possibili effetti collaterali del Perampanel (PER) <sup>1,2,3</sup>. Lo studio valuta prospetticamente gli effetti del PER sul funzionamento psicologico e sui livelli di qualità di vita (QoL) di un gruppo di pazienti con epilessia focale farmaco-resistente (EFR).

Sono stati raccolti i dati socio-demografici e clinici di tutti i pazienti arruolati nello studio. I livelli di QoL, irritabilità, sintomi depressivi e ansia sono stati valutati mediante questionario QoLIE-31, Questionario Irritabilità (I-EPI), BDI-II e STAI Y-1 e Y-2, in tre tempi (prima dell'assunzione di PER, dopo 3 mesi e dopo 6 mesi).

Al To, i 25 pazienti arruolati (donne 32%, età media 40.4 anni) riportano livelli di QoL inferiori rispetto ai dati normativi nelle scale QoL totale, benessere emotivo e funzionamento. I sintomi depressivi, ansia e irritabilità rientrano nei valori di normalità rispetto ai dati normativi, con eccezione per la scala fisica dell'I-EPI. Questi dati preliminari mostrano correlazioni positive significative fra la durata di malattia e il numero di crisi per mese (.718  $p < .000$ ), sintomi depressivi e ansia di tratto (.713  $p < .000$ ), sintomi depressivi e ansia di stato (.658  $p < .000$ ). Sono state identificate correlazioni negative significative fra QoL totale e sintomi depressivi (-.706  $p < .000$ ) e QoL totale e ansia di tratto (.710  $p < .000$ ).

In questo studio sono trovate significative correlazioni fra QoL, sintomi depressivi e ansia. Questi dati preliminari permettono di concludere che la metodologia applicata è utile per raccogliere dati attendibili sul funzionamento psicologico e QoL in pazienti con EFR in trattamento con PER.

### *Bibliografia*

1. Coyle H, et al. (2014) *Clinical experience with perampanel: focus on psychiatric adverse events*. *Epilepsy Behav* 41:193–196.
2. Steinhoff, B. *Introduction: perampanel – new mode of action and new option for patients with epilepsy*. *Epilepsia* 2014;55(Suppl. 1): 1–2.
3. Ettinger AB, et al. *Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel*. *Epilepsia* 2015;56(1):1-12. doi: 10.1111/epi.13054



## ***Disconnessione endoscopica robot assistita di Amartomi Ipotalamici: risultati in 18 casi***

*A. De Benedictis<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, R. Messina<sup>1</sup>, F. Randi<sup>1</sup>, S. Cossu<sup>1</sup>, L. Figà Talamanca<sup>2</sup>, B. Bernardi<sup>2</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, O. Delalande<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Epilepsy Surgery Unit, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù– IRCCS, Roma*

*<sup>2</sup>Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù– IRCCS, Roma*

Revisione della nostra esperienza sulle disconnessioni endoscopiche in pazienti con epilessia farmaco-resistente sintomatica di Amartoma Ipotalamico (AI).

La nostra serie include 18 pazienti: 13M. L'età media all'esordio dell'epilessia era  $11.8 \pm 17$  mesi, l'età alla chirurgia era  $9.3 \pm 7$  anni. Gli AI sono stati definiti secondo la classificazione di Delalande. In tutti gli interventi abbiamo utilizzato il Robotized Stereotactic Assistant (ROSA, Medtech) e la disconnessione è stata eseguita attraverso l'utilizzo di coagulazioni monopolari o laser al tullio (Revolix). In 8 pazienti, abbiamo eseguito un EEG intraoperatorio.

Gli AI sono stati classificati in tipo II: 9 (50%), tipo III: 7 (38%), tipo IV: 2 (11%). Tutti i pazienti presentavano crisi gelastiche pluriquotidiane, 7 crisi focali plurisettimanali, 1 crisi tonico-cloniche generalizzate mensili. La valutazione neuropsicologica ha mostrato un valore medio alla Griffith di  $90 \pm 11$  (range 79-101). In 6/8 pazienti, il monitoraggio invasivo ha mostrato punte ritmiche intra-lesionali. Dopo la chirurgia non si sono documentati deficit. Dopo un follow-up medio di 10 mesi, 11/18 pazienti (61%) erano in classe I di Engel, 3/18 (16%) classe II, 2/18 (11%) in classe III, e 2/18 (11%) in classe IV. Sei pazienti hanno subito una seconda chirurgia con miglioramento post-operatorio.

La disconnessione endoscopica transventricolare è un trattamento efficace e mini-invasivo degli AI. Il sistema stereotattico di neuronavigazione, associato alle tecnologie robotiche e coagulazione laser ha permesso un management sicuro nei casi più complessi. L'EEG intralesionale ha contribuito alla localizzazione dell'attività critica. Nei casi resistenti la ripetizione della procedura può essere proposta per ottimizzare l'outcome.



***Studio clinico, neuroradiologico, neurofisiologico e outcome chirurgico in 45 pazienti con epilessia farmacoresistente correlata ad eterotopia nodulare periventricolare***

L. Mirandola<sup>(1)</sup>, V. Pelliccia<sup>(2)</sup>, F. Gozzo<sup>(2)</sup>, M. Cossu<sup>(2)</sup>, S. Meletti<sup>(1)</sup>, L. Tassi<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

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

Le eterotopie nodulari periventricolari (PNH) sono malformazioni corticali legate a difetti della migrazione neuronale, frequentemente associate ad epilessia farmacoresistente (FR); ad oggi i meccanismi epilettogenici correlati alla presenza di tali noduli non sono del tutto chiariti, ovvero non si conosce la precisa modalità con cui vengono coinvolti nell'insorgenza, nella propagazione, o nel mantenimento di una crisi epilettica. Tappa necessaria dell'iter prechirurgico è l'impianto di elettrodi intracranici (SEEG) che permette non solo la precisa localizzazione dell'area epilettogena, ma fornisce anche importanti dati neurofisiologici delle regioni cerebrali esplorate, come le attività intercritiche e/o critiche delle eterotopie. Il primo obiettivo è di indagare il ruolo epilettogenico delle eterotopie nodulari, tramite una caratterizzazione clinica, elettrica, e neuroradiologica. Il secondo è di valutare l'efficacia terapeutica delle termocoagulazioni tramite elettrodi intracerebrali (THC).

Sono stati selezionati pazienti con epilessia FR associata a PNH che hanno completato l'iter chirurgico: sono stati analizzati i dati clinici, neurofisiologici (SEEG), neuroradiologici e l'outcome chirurgico.

Tra i 102 pazienti afferiti al Centro C. Munari, 45 (23 femmine, età media 32 anni) hanno completato l'iter chirurgico, e sono stati sottoposti o ad intervento neurochirurgico di asportazione della lesione, o a THC (n=16).

Viene discusso il ruolo epilettogenico dei noduli eterotopici. La THC rappresenta una valida alternativa terapeutica all'intervento di resezione in pazienti con PNH, anche a localizzazione bilaterale.

***Bibliografia***

1. Tassi et al. "Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes". *Brain* (2005), 128, 321-337.
2. Cossu et al. "Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases". *JNS* (2015), 6, 1358-1367.



## ***Studio SEEG dei network epilettici nelle crisi bitemporali: selezione di buoni candidati alla chirurgia***

*L. Di Vito<sup>(1)</sup>, H. Catenoix<sup>(2)</sup>, M. Guenot<sup>(3)</sup>, F. Mauguière<sup>(2)</sup>, P. Ryulin<sup>(4)</sup>, S. Rheims<sup>(2)</sup>, F. Bisulli<sup>(1)</sup>, P. Tinuper<sup>(1)</sup>, J. Isnard<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Istituto delle Scienze Neurologiche, Clinica neurologica, Bologna*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Neurologia funzionale ed Epilettologia, Ospedali civili di Lione e Università Lione 1, Lione, Francia*

*<sup>(3)</sup>Dipartimento di Neurochirurgia funzionale ed Epilettologia, Ospedali civili di Lione e Università Lione 1, Lione, Francia*

*<sup>(4)</sup>Dipartimento di Neuroscienze cliniche, Centro ospedaliero-universitario Vaudois, Losanna, Svizzera*

Nei pazienti con epilessia bitemporale (BTLE) l'approccio terapeutico è controverso, alcuni autori suggeriscono l'astensione dalla chirurgia (1) sebbene recenti studi dimostrino che alcuni pazienti possano beneficiare della lobectomia unitemporale (2). Nel presente studio abbiamo esaminato le caratteristiche elettroencefalografiche delle crisi registrate in corso di monitoraggio SEEG in pazienti con BTLE allo scopo di verificare la presenza di specifici pattern critici ed identificare buoni candidati alla chirurgia.

Abbiamo esaminato retrospettivamente 15 pazienti con BTLE farmacoresistente dimostrata attraverso la registrazione all'EEG di superficie o SEEG di crisi bitemporali indipendenti o con esordio non lateralizzabile. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esplorazione intracranica con almeno 2 elettrodi per ciascun lobo temporale. Nei pazienti operati il follow-up postoperatorio era  $\geq 1$  anno.

Due tipi di pattern critico SEEG sono stati identificati: il pattern A, suggestivo di un'origine temporo- limbica delle crisi e il pattern B, suggestivo di un'origine extralimbica delle crisi. Tutti i pazienti che presentavano esclusivamente il pattern A sono stati operati con outcome favorevole (Engel Class I o II). Il lato operato è stato scelto sulla base della concordanza degli esami prechirurgici. Nessuno dei pazienti con pattern B è stato operato poiché si è ritenuto che il network epilettico non fosse completamente identificato.

Nei pazienti con sospetta BTLE l'esplorazione SEEG è fondamentale per distinguere l'origine temporo- limbica delle crisi. Nei casi con BTLE ad origine dalle strutture temporo- limbiche la chirurgia è una buona opzione terapeutica, intervenendo sul lobo maggiormente compromesso dal punto di vista anatomico e funzionale.

### *Bibliografia*

*1 Didato G, Chiesa V, Villani F et al. Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. *Seizure*. 2015 Sep;31:112-9*

*2 Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: A systematic review. *Epilepsia*. 2014 Nov 28. doi: 10.1111/epi.12856*





*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*Epilettologia in età adulta  
ed anziana*



***Crisi acute sintomatiche caratterizzate da allucinazioni visive complesse e non stereotipate***

*P. Benna, E. Montalenti*

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino*

Segnalazione di allucinazioni visive complesse e non stereotipate in un paziente sottoposto a exeresi di meningioma occipitale destro.

Presentazione di un caso clinico.

M.E., maschio di 62 anni, in prima giornata post-operatoria di rimozione di un meningioma occipitale destro, ha presentato numerose allucinazioni visive, complesse e di vario contenuto. La sintomatologia è perdurata poche ore, associata a importanti alterazioni parossistiche EEGrafiche. Il giorno successivo il paziente è stato in grado di fornire una dettagliata descrizione delle dispercezioni (il tennista McEnroe che si cambiava la maglietta; sua figlia, tornata bambina, che pedalando sul triciclo lo superava sulla sinistra; uno gnomo che armeggiava con un fungo dal lungo gambo nel sottobosco; l'infermiere del reparto che rapidamente si era cambiato indossando una divisa da cameriere e gli serviva il pasto ...). Le allucinazioni si sono presentate nell'emicampo visivo sinistro, sovrapponendosi alle allucinazioni visive semplici (stelline colorate in una banda verticale) che erano state il sintomo di presentazione della lesione. Il paziente, insegnante in un istituto d'arte, ha altresì disegnato le proprie allucinazioni, ma la traccia scritta risulta meno ricca di dettagli della descrizione fornita verbalmente.

Vari aspetti delle allucinazioni del paziente descritto sono inabituali, in particolare la complessità e variabilità dei contenuti, e la rapidità con cui essi si succedevano. E' verosimile che a detta complessità abbiano contribuito sia il coinvolgimento dell'emisfero destro che la specifica esperienza professionale del paziente nel campo delle arti visive.



***Asistolia in sindrome di Tako-Tsubo post ictale: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura***

*G. Bernabè, L. Delaj, C. Mutti, Y. Bartolini, L. Zinno, I. Florindo, E. Sasso*

*U. O. Neurologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma*

Le relazione bidirezionale tra cuore ed epilessia è nota e complessa. Mentre casi di tachiaritmie critiche e post-critiche risultano relativamente note, le bradiaritmie e le asistolie, in genere associate ad epilessia del lobo temporale, sembrano essere sottostimate.

Descriviamo il caso di una donna di 51 anni, con epilessia focale del lobo temporale sinistro criptogenetica e asistolia secondaria a verosimile sindrome di Tako Tsubo.

La paziente, epilettica nota, accedeva in Pronto Soccorso dopo un breve cluster di crisi morfeiche focali a secondaria generalizzazione. Qui, dopo un nuovo episodio critico focale di breve durata, la registrazione telemetrica evidenziava fasi di tachiaritmia a QRS largo non sostenute, seguite da bradicardia con successiva asistolia ed arresto cardiocircolatorio. Il ripristino del circolo era possibile dopo RCP e somministrazione di adrenalina. Gli accertamenti cardiologici successivi mostravano coronarie indenni ed acinesia dei segmenti medi della parete antero-laterale ed inferiore del ventricolo sinistro, regrediti spontaneamente dopo circa 10 giorni. La registrazione ECG Holter non documentava ulteriori fenomeni aritmici. Il quadro veniva ritenuto compatibile con asistolia secondaria a sindrome di Tako Tsubo.

Il caso risulta interessante per la rarità della condizione di asistolia secondaria a sindrome di Tako Tsubo , per le implicazioni clinico-terapeutiche e per la difficoltà nella diagnosi differenziale tra aritmia secondaria a sindrome di Tako- Tsubo e bradiaritmia estrema post-ictale.



## *Cefalee peri-ictali: cefalee in stretta relazione temporale con una crisi epilettica*

*F. Dainese<sup>(1)</sup>, A. Danieli<sup>(2)</sup>, F. Paladin<sup>(1)</sup>, P. Bonanni<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup> Centro Epilessia, UOC Neurologia, Venezia*

*<sup>(2)</sup> Centro Epilessia, IRCCS E Medea, Conegliano*

Le cefalee in rapporto temporale con una crisi epilettica possono essere divise in cefalee inter-ictali (insorgenza nelle 24 ore antecedenti una crisi epilettica o ad almeno 3 ore di distanza dal termine della stessa) e cefalee peri-ictali (insorgenza in stretto rapporto temporale con la crisi epilettica). Nella classificazione internazionale delle cefalee (ICHD 3-beta) una cefalea che compare durante crisi epilettica, viene codificata come Hemicrania Epilettica (7.6.1).

Presentiamo il caso di un ragazzo di 28 aa con epilessia focale farmacoresistente sottoposto a monitoraggio videoEEG in iter prechirurgico. Viene registrato un evento abituale soggettivamente caratterizzato da comparsa di cefalea fronto-temporale a destra seguita dopo circa 5 minuti da movimenti automatici oromandibolari e quindi agli arti di sinistra, orientamento di capo ed OO a sinistra. Il corrispettivo elettrico appare essere ipsilaterale alla sede della cefalea. Un secondo caso, donna di 69 aa con pregressa ischemia cerebrale lacunare, giunge alla nostra osservazione per comparsa di algie trafittive all'emicapo sinistro della durata di pochi secondi, associate talora a parestesie As omolaterale. Sottoposta a registrazione videoEEG veniva riscontrato correlato elettrico controlaterale alla sede della cefalea.

I casi riportati risultano inquadrabili come Hemicrania Epilettica nella nuova versione ICHD 3-beta che permette di codificare anche cefalee controlaterali alla scarica critica, ma pongono l'attenzione su una terminologia adottata tuttora dalla classificazione internazionale delle cefalee che appare obsoleta e confondente non essendo presenti nei due casi caratteristiche cliniche di emicrania.



## *Epilessia mioclonica senile di Genton: la nostra esperienza a confronto con la letteratura*

*A. Di Liberto, B. Ferrero, A. Gai Via, F. Piazza, M. Clerico, L. Durelli*

*Reparto di Neurologia, San Luigi Gonzaga, Orbassano*

L'epilessia mioclonica senile di Genton colpisce pazienti con sindrome di Down (SD) e comprende demenza di Alzheimer (AD) - con perdita delle abilità acquisite, alterazioni comportamentali, dispercezioni e stereotipie - mioclonie al risveglio, crisi tonico-cloniche generalizzate (CTCG) e un pattern EEG tipico (ritmo di fondo rallentato con punta-onda o polipunta-onda diffuse).

Descriviamo tre casi sottolineando analogie e peculiarità rispetto alla letteratura.

Trattasi di donne di 40, 50 e 56 anni (P1, P2, P3) con trisomia 21, giunte all'osservazione per CTCG e mioclonie agli arti superiori; le neuroimmagini mostrano atrofia cerebrale (P1, P2, P3) e idrocefalo (P2). P3 ha manifestato uno stato di male non convulsivo complicato da insufficienza respiratoria meccanica per collabimento delle vie aeree superiori, P2 ha presentato anche vocalizzi, P1 assenze atipiche (peraltro ad esordio infantile). L'evoluzione dementigena ha preceduto di 12(P1), 6(P2) e 18(P3) mesi le crisi con sintomi psichiatrici all'esordio.

Il controllo delle crisi si è raggiunto con levetiracetam (P3) o zonisamide (P1, P2); il quadro cognitivo mostra una progressione lenta a due anni in tutti i casi.

La trisomia 21 causa iperespressione del gene della proteina precursore amiloide (21q21.3) con accumulo di peptide beta-amiloide che, oltre all'AD, più frequente e precoce nella DS, determina degenerazione sinaptica con anomala sincronizzazione dei network neuronali.

E' importante considerare tale sindrome per evitare misdiagnosi psichiatriche e impostare il trattamento più adeguato, valutando le peculiarità di questi pazienti, quali la ridotta compliance da ipopressia e/o alterazione del ritmo alimentare diurno e la macroglossia.

### *Bibliografia*

- 1. Vignoli A, Zambrelli E, Chiesa V. Epilepsy in adult patients with Down syndrome: a clinical-video EEG study. Epileptic Disord. 2011 Jun;13(2):125-32.*
- 2. De Simone R, Puig XS, Genton P. Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. Seizure. 2010 Sep;19(7):383-89.*
- 3. Crespel A, Gonzales V, Gelisse P. Senile myoclonic epilepsy of Genton: two cases in Down syndrome with dementia and late onset epilepsy. Epilepsy Res. 2007 Dec;77(2-3):165-8.*



***Stato di “emi-ESES” paucisintomatico: caso clinico***

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

*Dip. G.F. Ingrassia, sezione neuroscienze, Università di Catania*

Lo stato epilettico elettrico durante sonno (ESES) è una condizione, ad eziologia incerta ed età-dipendente, caratterizzata dalla presenza di stato di male epilettico per almeno l'85% del sonno NREM, deterioramento cognitivo-comportamentale e manifestazioni epilettiche polimorfe (prevalentemente crisi focali a manifestazione motoria e crisi generalizzate tonico-cloniche durante il sonno ed assenze atipiche o cadute in veglia).

Presentiamo il caso di una ragazza con familiarità positiva per epilessia (cugino paterno) e parasonnie (padre e sorella). Anamnesi fisiologica nella norma, regolare sviluppo psicomotorio e performance scolastiche. All'età di 16 anni ha presentato tre episodi con caratteristiche tonico-cloniche durante il sonno per cui è stata sottoposta a follow-up neurofisiologico e radiologico.

La registrazione elettroencefalografica durante veglia ha messo in evidenza attività di fondo alfa nella norma e brevi sequenze di PO sulle regioni fronto-temporali di sinistra con opposizione di fase su F7 e diffusione limitrofa. Durante sonno NREM si registrano subcontinue complessi punta-onda lenta altovoltati sulle regioni frontali di sinistra con diffusione sulle regioni limitrofe ed omologhe controlaterali e numerosi minor epilettici. Tali caratteristiche sono state registrate in successivi controlli video-eeG in sonno, nonostante la paziente abbia un buon controllo delle crisi in seguito all'inserimento della terapia antiepilettica. È stata sottoposta a RM encefalo, valutazione neuropsicologica, psicodiagnostica, PET cerebrale con 18- FDG , nella norma.

Descriviamo il caso per la coesistenza di ESES focale in una paziente con esordio di manifestazioni critiche all'età di 16 anni, ben controllate dalla terapia, in assenza di alterazioni strutturali né modificazioni cognitivo-comportamentali, nonostante la persistenza dell'ESES fino all'età di 19 anni.



***Prognosi a lungo termine di 31 soggetti affetti da Sindrome di Dravet***

*E. Fontana<sup>1</sup>, V. Beozzo<sup>1</sup>, E. Fiorini<sup>1</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>2</sup>, F. Darra<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile A.O.U.I. di Verona*

<sup>2</sup>*CREP di Dravet Italia Onlus*

Data l'eseguità dei dati disponibili in letteratura gli Autori intendono valutare quali aspetti del quadro elettroclinico iniziale dei soggetti con SD correlino con l'evoluzione a lungo termine.

Sono inclusi 31 soggetti di età  $\geq 18$  anni (range 18-42) seguiti longitudinalmente presso la Neuropsichiatria Infantile – A.O.U.I Verona. Sono stati analizzati in particolare semeiologia e frequenza delle diverse crisi e degli stati di male (SM) nei primi tre anni di vita, foto/patternsensibilità, autoinduzione delle crisi, quadro EEG e tipo di disordine genetico. Sono stati inoltre analizzati il quadro neurologico, cognitivo, psichiatrico/comportamentale e l'andamento delle crisi al follow-up.

Nei primi 3 anni di vita: Crisi 5° mese 18 soggetti; significative manifestazioni miocloniche 13; fotosensibilità 12; autoinduzione 12; SM convulsivo 23. Al follow-up: disturbo motorio 14; deficit cognitivo grave 17, moderato 5, lieve 7, assente 2; disturbo comportamentale 17, persistenza crisi 26. Mutazione T 14, M 13 Assente 3.

In base al grado di compromissione neuropsichiatrica al follow-up la popolazione è stata suddivisa in 2 gruppi (grave: 18; moderata o lieve 13) e gli items sono stati analizzati nei due gruppi.

Alla luce dei dati della letteratura e di quelli del presente studio gli autori sottolineano come alcune caratteristiche elettrocliniche iniziali quali in particolare l'età di esordio, la presenza o meno di manifestazioni miocloniche, di foto/patternsensibilità e di autoinduzione sembrano avere significato prognostico in termini di outcome cognitivo ed andamento delle crisi a lungo termine.



## *Il trattamento dello stato epilettico post-anossico: esperienza di un singolo centro*

*C. Lettieri<sup>1</sup>, G. Pauletto<sup>1</sup>, G. Devigili<sup>1</sup>, M. Isola<sup>2</sup>, S. Rinaldo<sup>1</sup>, R. Budai<sup>1</sup>, R. Eleopra<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Udine*

Nell'encefalopatia post-anossica, lo stato epilettico (SE) viene descritto nel 10-35% dei casi ed è fortemente associato ad un outcome sfavorevole con elevate percentuali di mortalità.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, in modo retrospettivo, l'outcome di pazienti affetti da SE post-anossico dopo trattamento con farmaci antiepilettici (AEDs) e/o anestetici e verificare eventuali correlazioni con altri parametri clinici.

Sono stati reclutati 17 pazienti affetti da encefalopatia post-anossica con un quadro EEG compatibile con SE. Sono stati valutati i seguenti parametri: dati demografici, punteggi della scala FOUR, riflesso fotomotore, tempo di recupero della circolazione spontanea (ROSC), sottotipo e durata dello SE, caratteristiche EEGrafiche, presenza della risposta N20 dei potenziali evocati somato-sensitivi (PESS), tipo di trattamento farmacologico e outcome clinico alla dimissione mediante la Glasgow Outcome Scale (GOS): tramite analisi statistica abbiamo ricercato eventuali correlazioni tra la GOS e le singole variabili analizzate.

Dei 17 soggetti reclutati, 7 pazienti (circa il 41%) hanno mostrato un outcome favorevole (GOS > 2): tutti questi sono stati trattati con anestetici fino al raggiungimento di un quadro EEG di "burst-suppression" e tutti presentavano la risposta N20 dei PESS. E' stata trovata una correlazione statisticamente significativa tra queste due variabili e l'outcome.

Nell'encefalopatia post-anossica lo SE non sempre correla con un outcome sfavorevole soprattutto quando altri fattori prognostici più robusti, come la risposta N20, sono preservati. In questi casi, un trattamento antiepilettico aggressivo potrebbe modificare la prognosi.

### *Bibliografia*

- 1. Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, et al. Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. Neurology, 2007; 69: 255-260.*
- 2. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav 2008; 12: 572-86.*
- 3. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, van Putten MJAM. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. Front Neurol, 2014; 5:39.*





***General and abdominal adiposity and its potential relation to control of seizure attacks: a cross sectional study at Makati Medical Center Neurology Specialty Clinic***

*J.A. Macasaet, K.T. Gosiengfiao*

*Makati Medical Center, Philippines*

Thirty-four percent of seizure patients are obese.<sup>7</sup> Because of this; stabilization of body mass index has been a proposed mechanism for the treatment for seizures. However, there is insufficient data to prove improved seizure control with prevention strategies such as lifestyle change. Thus, this study aimed to evaluate the association of malnutrition (underweight, overweight and obesity) using World Health Organization (WHO) Criteria and International Diabetes Federation (IDF) cut-offs for Asians (body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR)) with the frequency of seizure attacks among adult Filipino patients with localization-related seizures.

Weight, height, waist circumference, and hip circumference were measured. BMI and WHR were calculated among patients previously diagnosed with localization-related epilepsy at Makati Medical Center clinics. Fifty patients with mean age of 35 years were included. The mean frequency of seizure attacks per month was 4.9 (+ 17.2 SD). This study showed that the rate of combined overweight/obesity is common in patients with epilepsy based on computed BMI (46%) and WHR (48%) according to WHO criteria, same as with waist circumference (52%) according to IDF.

The data suggest that gender, physical activity, presence of hypertension, diabetes or dyslipidemia are not significantly correlated with obesity in terms of BMI with a p-value of 0.6647, 0.6591, 0.8192, and 0.0573, respectively. There were no significant differences between the frequency of seizure attacks and WC, BMI or WHR. No significant differences were found between frequency of seizure attacks and physical activity, hypertension, diabetes and dyslipidemia (p-values of 0.2094, 0.1758, and 0.0916 respectively).

In conclusion, obesity is common in seizure patients. However, this does not contribute significantly to difficulty in controlling seizures.

*Bibliografia*

- 1. Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, Holmes GL, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. Epilepsia 2000;41:34-41.*
- 3. Jaromir Janousek, Arkady Barber, Lenka Goldman, Pavel Klein. Obesity in adults with epilepsy. Epilepsy & Behavior 28 (2013) 391.*
- 4. Pack AM, Reddy DS, Duncan S, Herzog A. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: Important issues and trends in future research. Epilepsy & Behavior 2011; 22: 94-102.*
- 5. Pack AM, Reddy DS, Duncan S, Herzog A. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: Important issues and trends in future research. Epilepsy & Behavior 2011; 22: 94-102.*



## *Epilessia e malformazione di Arnold-Chiari tipo I: case series*

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

*Dipartimento G. F. Ingrassia, Sezione di Neuroscienze, Università degli studi di Catania*

Descrivere le caratteristiche cliniche di una popolazione di pazienti con epilessia e malformazione di Arnold Chiari di tipo I, un'associazione causale o casuale ancora oggetto di dibattito.

Abbiamo rivisto retrospettivamente il database di pazienti del Centro Epilessia di Catania e abbiamo selezionato i pazienti che presentavano malformazione di Arnold Chiari tipo I, definita come la discesa delle tonsille cerebellari tramite il forame magno nel canale spinale per almeno 5 mm, valutata mediante risonanza magnetica cerebrale.

Abbiamo identificato 10 pazienti (8 maschi e 2 femmine, di età compresa tra 15 e 51 anni). 8 su 10 pazienti presentano epilessia focale, la maggior parte del lobo temporale. L'età di esordio delle crisi era compresa tra 1 e 42 anni. Metà della popolazione (5/10) ha presentato crisi febbrili nell'infanzia e 5 su 10 pazienti hanno una storia familiare positiva per epilessia. Solo due pazienti sono nati da parto distocico (uno da parto pretermine gemellare e uno con asfissia perinatale).

L'associazione tra l'epilessia e malformazione di Arnold Chiari non è ancora chiara. I nostri dati supportano l'ipotesi di un'associazione. L'ipotesi è che un'alterata pressione cerebrospinale embrionale possa portare sia alla malformazione di Arnold Chari tipo I che a un difetto della migrazione neuronale con una disgenesia corticale che può essere causa di epilessia focale (1). Inoltre aspetti genetici suggeriti da una storia familiare positiva per epilessia e crisi febbrili nei casi di malformazione della fossa posteriore depongono per una suscettibilità geneticamente determinata (2).

### *Bibliografia*

- Iannetti P, Spalice A, De Felice Ciccoli C, Bruni O, Festa A, Maini CL. Seizures in paediatric Chiari type I malformation: the role of single-photon emission computed tomography. Acta Paediatr. 2002;91(3):313-7.*
- Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Santucci M, Rossi PG. Posterior fossa malformations and epilepsy. J Child Neurol. 1999 Feb;14(2):113-7.*



***Encefalite limbica come modello paradigmatico delle epilessie immuno-mediate: definizione, eziologia, correlazioni elettro-cliniche e outcome***

*A. Morano<sup>(1)</sup>, S. Casciato<sup>(1)</sup>, J. Fattouch<sup>(1)</sup>, M. Fanella<sup>(1)</sup>, M. Albini<sup>(1)</sup>, G. Di Gennaro<sup>(2)</sup>, P.P. Quarato<sup>(2)</sup>, A. Mascia<sup>(2)</sup>, A. D'Aniello<sup>(2)</sup>, A.T. Giallonardo<sup>(1)</sup>, C. Di Bonaventura<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università "Sapienza", Roma*

*<sup>(2)</sup>Centro per la chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Neuromed, Pozzilli*

L'encefalite limbica (LE) è una recente entità nosografica, caratterizzata da crisi, disturbi cognitivi e psichiatrici. E' ormai noto che non è sempre paraneoplastica, specie nei casi correlati ad anticorpi contro antigeni di superficie neuronale. L'obiettivo dello studio è analizzare gli aspetti elettro-clinici e strumentali e l'outcome di 18 pazienti con LE, per meglio caratterizzarla ed ottimizzarne le strategie terapeutiche.

Studio retrospettivo su 18 soggetti con LE diagnosticata tra il 2009 e il 2015. Le caratteristiche elettro-cliniche, i reperti sierologici e liquorali, la RM encefalo, la risposta alla terapia e l'outcome sono stati raccolti e revisionati.

Sono stati inclusi 18 soggetti (10 M, età media: 62 anni; follow-up medio: 16.5 mesi). Tutti hanno presentato crisi all'esordio (5 parziali semplici, 11 complesse); delle 14 crisi registrate, 4 avevano origine temporale sinistra, 1 destra e 9 bitemporale. 15 pazienti avevano disturbi mnesici, 10 del comportamento/umore; 6 lamentavano insonnia; in 7 è stata riscontrata iponatremia; 11 avevano recenti infezioni. 10/18 pazienti sono risultati sieropositivi (3 anti-VGKC LGI-1, 4 VGKC Caspr-2; 1 anti-NMDAR, 1 anti-SOX-1, 1 anti-Ri/Hu). In 16 la RM all'esordio documentava alterazioni temporo-mesiali, con esiti atrofici in 14. Tutti i pazienti hanno ricevuto immunomodulanti (10 steroidi ev/os, 5 steroidi+IVIG, 3 steroidi+plasmaferesi). 6/18 hanno sviluppato un'epilessia farmaco-resistente; in 15/18 residuavano disturbi cognitivi/comportamentali.

Lo studio suggerisce che un intervallo di tempo > 1 mese tra esordio clinico e inizio della terapia si associ ad outcome sfavorevole. Un precoce e corretto inquadramento diagnostico è fondamentale per una terapia immunomodulante efficace.



***Riflessioni su un caso clinico difficile: Encefalite di Rasmussen e SUDEP***

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

*\*Neurologia, Dipartimento Neuro-motorio, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

*°Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

Al Policentrico 2010 descrivemmo il caso di “un giovane di 38 anni (gennaio 2008) che, dopo una variazione terapeutica (aggiunta di zonisamide a valproato e lamotrigina), presentava aumento netto delle crisi con deviazione oculo-cefalica sn>dx e inibizione motoria della durata da 30 minuti a 6-7 ore a frequenza plurisettimanale”. La semiologia inabituale degli stati e la scarsa significatività dei correlati EEGrafici aveva reso difficile l'inquadramento nosografico e il trattamento. Descriviamo l'evoluzione clinica per condividerne le riflessioni diagnostiche

Il paziente è stato indagato nelle ripetute ospedalizzazioni con video-EEG, RM encefalo, DAT scan, valutazioni neuropsicologiche, SPECT cerebrale perfusionale, esame liquorale comprendente ricerca proteina 14-3-3, T-Tau, P-Tau, beta-amiloide 1-42 peptide, autoanticorpi anti GluR3 peptide A e B

Dal luglio 2011 (40 anni) inizia a manifestare stati versivi con manifestazioni convulsive ad andamento subentrante causa di ricovero in terapia intensiva. La RM encefalo documenta nel luglio 2011 aree di alterato segnale T2 in sede frontale posteriore dx ed in sede cerebellare dx. All'EON si evidenzia emiparesi sn. Gli stati di male si ripetono a frequenza annuale, progressivamente sempre più gravi da configurare stati di male convulsivo refrattario, a partenza dalle derivazioni centro-parietali dx, fino all'ultimo del maggio 2014 (43 anni), da cui il paziente esce grazie ad una politerapia combinata comprendente topiramato in carico orale. Dimesso il 24/07/2014, muore improvvisamente al domicilio in data 17/08/2014, non in seguito ad una crisi.

La rivalutazione longitudinale successiva delle immagini di RM ha evidenziato elementi suggestivi di encefalite progressiva tipo Rasmussen.



## ***Aspetti psichiatrici in tre famiglie con epilessia temporale laterale autosomica dominante associata a mutazioni in LGI1***

*L. Santulli<sup>(1)</sup>, C. Caccavale<sup>(1)</sup>, L. Errichiello<sup>(2)</sup>, P. Striano<sup>(3)</sup>, C. Nobile<sup>(4)</sup>, S. Striano<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Centro Epilessia, Federico II, Napoli*

*<sup>(2)</sup>Etablissement Public de Santé "Barthélemy Durand, Etablissement Public de Santé "Barthélemy Durand, Etampes, Francia*

*<sup>(3)</sup>Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova*

*<sup>(4)</sup>CNR-Istituto di Neuroscienze, CNR-Istituto di Neuroscienze, Padova*

L'epilessia del lobo temporale autosomica dominante (ADTLE) è caratterizzata da crisi focali con prevalenti sintomi uditivi e decorso generalmente benigno. Mutazioni in LGI1 sono identificate in circa il 30% delle famiglie. Comorbidità psichiatriche sono spesso descritte nei pazienti con epilessia, ma non sono state ad oggi sistematicamente esplorate nei pazienti con ADLTE. Scopo di questo studio è di valutare la presenza di disturbi psichiatrici in alcune famiglie con ADLTE mutate in LGI1 mediante l'uso di test psicodiagnostici validati.

Sette pazienti di tre diverse famiglie ADLTE sono stati sottoposti a colloquio psichiatrico strutturato utilizzando le SCID I e II (Intervista Clinica Strutturata per Disturbi Psichiatrici asse I e II) e ad alcuni test psicodiagnostici autosomministrabili, quali BIS-11 (Barratt Impulsivity Scale-11) BDI (Beck Depression Inventory), STAI-Y (State-Trait Anxiety Inventory Y).

Tutti i pazienti, eccetto uno, presentavano almeno una diagnosi psichiatrica di asse I o di asse II ed in quattro veniva posta diagnosi di disturbo borderline di personalità. Elevati livelli di impulsività e di ansia venivano riscontrati nella maggior parte dei pazienti attraverso le scale psicometriche BIS11 e STAI-Y.

Il nostro studio evidenzia la presenza di comorbidità psichiatrica in tre famiglie con ADLTE associata a tre diverse mutazioni di LGI1, con particolare frequenza di disturbi correlati alla sfera dell'impulsività. Sinora disturbi psichiatrici erano stati descritti soltanto in una famiglia Giapponese, ma mai sistematicamente approfonditi. Tale riscontro, pur necessitando di ulteriori conferme, amplia lo spettro clinico dell'epilessia associata a mutazioni di LGI1.

### *Bibliografia*

*Michelucci R, Poza JJ, Sofia V. et al Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epileptin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. Epilepsia. 2003 Oct;44(10):1289-97.*

*Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y et al Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. Epilepsia 2010 51:690-693*



## *Encefalopatia epilettica autoimmune da anticorpi antitiroide: case report*

*C. Varrasi, G. Strigaro, C. Lunardon, L. Magistrelli, D. Vecchio, R. Cantello*

*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

Alcune forme di encefaliti autoimmuni non paraneoplastiche possono manifestarsi con crisi ricorrenti e stato di male epilettico (SE); esse presentano una chiara correlazione con la presenza di specifici anticorpi. Altre forme restano di significato incerto, come l'encefalite di Hashimoto(1) Descriviamo un caso clinico.

Maschio di 49 anni con esordio di crisi acustiche pluriquotidiane. VideoEEG con crisi stereotipate a esordio temporale anteriore sx. Nessuna risposta a politerapia con AEDs. Successivo SE non responsivo a coma barbiturico. Escluse tutte le cause di encefalite e/o encefalopatie in diagnosi differenziale. Negatività di Ab antineuronali. Positività di Ab antitiroide su sangue e liquor. Prime due RMN (a distanza di 10 giorni): minime iperintensità in flair/T2 in temporale dx. Dopo avvio di IVIg iniziale recupero di vigilanza e motilità spontanea, con restitutio ad integrum dopo cortisone ev. Alla dimissione la terza RMN evidenziava tre vaste lesioni infiammatorie in sede frontale, temporale e occipitale sx. A quattro mesi scomparsa delle lesioni infiammatorie, negatività dell'EEG e benessere del paziente.

In caso di sospetta encefalopatia epilettica autoimmune non paraneoplastica considerare anche il dosaggio degli anticorpi antitiroide.

### *Bibliografia*

1. *Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. Rebecca Davis and Josep Dalmau. Epilepsia, 54 (suppl.6):46-49, 2013*



***Crisi epilettiche e anomalie epilettiformi intercritiche in una popolazione di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer in uno studio cross-sectional***

*A. Vergallo, G. Pagni, M. Guida, F. Baldacci, E. Bonanni, C. Pizzanelli, G. Tognoni, U. Bonuccelli, F.S. Giorgi*

*U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

Le crisi epilettiche sembrano avere una alta prevalenza nella malattia di Alzheimer (MA) rispetto alla popolazione generale, seppur con dati contrastanti<sup>1</sup>. Ancora meno chiara è la prevalenza/incidenza delle anomalie epilettiformi intercritiche (IEDs) nella MA.

In questo studio cross-sectional abbiamo analizzato: 1) la prevalenza di crisi epilettiche in una corte di pazienti affetti da MA, 2) la prevalenza e la tipologia di IEDs, 3) le loro correlazioni con caratteristiche cliniche dei pazienti. Sono stati inclusi 167 pazienti valutati consecutivamente affetti da MA probabile lieve-moderata. Criteri di esclusione erano CDR>2 e lesioni encefaliche potenzialmente epilettogene. In un sottogruppo è stata posta diagnosi di demenza mista (DM). E' stato somministrato a pazienti e caregivers, un questionario di screening anamnestico per crisi epilettiche (SQ)<sup>2</sup> relative ai pazienti, e ulteriore approfondimento anamnestico se SQ era positivo. 85 pazienti, selezionati casualmente e indipendentemente dal SQ, sono stati sottoposti a EEG standard.

La prevalenza di crisi comiziali era maggiore nella popolazione con MA rispetto ai controlli (caregivers)(12,6% e 1,8%; p< 0.01). Prevalenza/tipo di crisi erano simili nella MA e DM. IEDs (prevalentemente onde aguzze focali/multifocali) erano presenti negli EEG dell'11% dei pazienti senza crisi e nel 33% di quelli con crisi. Tra questi ultimi, quelli senza IEDs presentavano un maggior declino cognitivo. Sono state analizzate anche correlazioni con altri dati clinici.

Abbiamo confermato che la MA si associa a aumentato rischio di crisi comiziali; il substrato patologico specifico della MA e la sua severità hanno un peso rilevante nel fenotipo clinico/EEG.

***Bibliografia***

- 1. Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 2012; 18:285-294*
- 2. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. Brain. 1992; 115:783-94*



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*Epilettologia in età  
pediatrica*





***Stato di male epilettico elettrico/infraclinico persistente occipitale nel sonno non REM (ESES?altro?) in ragazza con normale sviluppo e normale quoziente intellettivo***

*A Bartocci, M. Cecconi, T.A. Cantisani*

*S.C. di Neurofisiopatologia – Azienda Ospedaliera S. Maria di Perugia*

Lo Stato Epilettico non Convulsivo nel Sonno non REM (ESES) è stato identificato come una encefalopatia epilettica in cui l'espressione epilettica infraclinica è per lo più legata al sonno e tendenzialmente farmaco resistente. L'evoluzione è per lo più un progressivo decadimento cognitivo (1,2). Tuttavia sono stati descritti in letteratura alcune eccezioni per lo più relate a forme atipiche di Epilessia Rolandica (3,4). Descriviamo il caso clinico di una ragazzina attualmente dell'età di 14 anni, di origine romena, nata in Italia, che all'età di 7 anni ha presentato quattro episodi critici epilettici ravvicinati in apiressia, due nella fase di addormentamento, caratterizzati da deviazione della rima buccale a sinistra, scialorrea, trisma, occhi sbarrati, perdita di coscienza ed incontinenza urinaria, di breve durata, seguiti da amnesia per l'accaduto e due in veglia, uno a scuola, preceduto da sensazione di torpore al braccio sinistro, perdita di coscienza con caduta a terra, morsus della lingua, di breve durata, ed un altro, mentre guardava la televisione caratterizzato da sguardo fisso senza apparente compromissione della coscienza in correlazione con una riferita cefalea e correlato EEG assimilabile inizialmente ad una epilessia con punte centro-temporali dell'età pediatrica. L'anamnesi familiare sostanzialmente negativa per epilessia e la bambina ha avuto una nascita e sviluppo psicomotorio regolare. Vista la ricorrenza di crisi parziali secondariamente generalizzate anche in veglia, con caduta a terra, è stata iniziata una terapia con Acido Valproico, ottenendo una completa scomparsa delle crisi, ma i controlli EEG successivi longitudinali eseguiti anche recentemente hanno sempre mostrato la persistenza di floride alterazioni parossistiche specifiche intercritiche e critiche infracliniche che nel tempo hanno assunto una proiezione occipitale emisferica dx ed uno stato di male epilettico parziale occipitale emisferico dx non convulsivo nel sonno non REM (ESES?) La ragazzina, oggi quattordicenne, (con menarca a 13 anni) è stata più volte sottoposta a valutazioni neuropsicologiche che hanno costantemente documentato un QI normale, confermato anche dal buon rendimento scolastico e ottimo inserimento tra pari. Sono state eseguite negli anni due RMN encefalo, l'ultima a 3 tesla, che hanno documentato solo una asimmetria dei corni temporali dei ventricoli laterali per ampliamento del destro in assenza di sclerosi ippocampo-para-ippocampale. Nonostante la recente sostituzione dell'Acido Valproico con Carbamazepina l'EEG nel sonno non si è modificato.

***Bibliografia***

- Tassinari CA, Rubboli G. (2006) Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia 47(Suppl.2):40–43.*  
*Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, Sabetta AR, Riguzzi P, Gardella E, Zaniboni A, Michelucci R. (2000) Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. Clin Neurophysiol 111(Suppl.2):S94–S102*  
*Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. (2009) Clinical spectrum and medical treatment of patients with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia 50:1517–1524.*  
*Dalla Bernardina B. (1989) Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization continuous spike-wave during slow sleep. In Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (Eds) Advances in epileptology. Vol. XVII. Raven Press, New York, pp.295–302.*



## ***PCDH19 - Sindrome di Dravet in età evolutiva: confronto del profilo psicologico/comportamentale***

*S. Cappelletti<sup>(1)</sup>, M. Trivisano<sup>(2)</sup>, S. Gentile<sup>(1)</sup>, A. Terracciano<sup>(3)</sup>, N. Pietrafusa<sup>(2)</sup>, L. De Palma<sup>(2)</sup>, R. Cusmai<sup>(2)</sup>, F. Vigevano<sup>(2)</sup>, N. Specchio<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Unità Operativa di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

*<sup>(2)</sup>Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

*<sup>(3)</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

L'epilessia da mutazione di PCDH19 e la Sindrome di Dravet (SD) sono sindromi epilettiche che insorgono in età infantile e possono avere un impatto negativo sullo sviluppo cognitivo e sull'adattamento comportamentale. Spesso il comportamento viene descritto attraverso l'osservazione clinica.

L'obiettivo di questo studio è quello di presentare una descrizione standardizzata del comportamento associato ad entrambe le sindromi per confrontarne il profilo.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 18 pazienti, afferenti all'UO di Neurologia del Bambino Gesù con un regolare follow up: 6 PCDH19 e 12 SD di età compresa tra i 2 ed i 5aa.

Il profilo comportamentale è stato indagato attraverso la Child Behaviour Checklist (1½-5aa) di Achenbach compilata dai genitori. Tale strumento raggruppa i sintomi in due punteggi principali:

T score di internalizzazione (INT): reattività emozionale, ansia/depressione, lamentele somatiche, ritiro;

T score di esternalizzazione (EST): disturbo di attenzione e comportamenti aggressivi.

Range clinico T > 70; Borderline range: T 65 – 70.

Le pazienti con PCDH19 hanno mostrato un INT medio=57 (ds=9,5 range 43-70) EST medio = 60 (ds=9,5 range 39-77) con prevalenza di sintomi da disturbo dell'attenzione e comportamenti aggressivi.

Le SD hanno mostrato un INT medio=51 (ds=10 range 37-63) EST medio=55 (ds=11 range 40-71) con significativi sintomi da ritiro e disturbo dell'attenzione.

I risultati suggeriscono dunque che PCDH19 e SD manifestano entrambe una maggioranza di sintomi esternalizzanti, in particolare prevale il disturbo dell'attenzione. Il comportamento associato alla SD pare maggiormente psicopatologico.

### ***Bibliografia***

*Camacho A, Simon R, Sanz R, Viñuela A, Martínez-Salio A, Mateos F. Cognitive and behavioral profile in females with epilepsy with PCDH19 mutation: two novel mutations and review of the literature. Epil & Behav 2012;24:134-7.*

*Ragona F, Granata T, Dalla Bernardina B, Offredi F, Darra F, Battaglia D, et al. Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. Epilepsia 2011;52:386-92.*

*Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D, Trivisano M, Sicca F, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. Epilepsia 2011;52:1251-7.*



## ***Assenza tipica in Piccolo Male dell'infanzia e restringimento della coscienza in HIHARS: diagnosi differenziale***

*M.S. Dettori, F.L. Rocca, V. Di Giusto, B. Salis, D.M. Simula, S. Sotgiu, S. Casellato*

*Centro per La Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'Età Evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari*

L'Epilessia Piccolo Male con assenze presenta crisi con rottura del contatto, eventuali clonie palpebrali e/o automatismi, corrispettivo elettroencefalografico di punta-onda 3 c/s.

L'HIHARS (hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slow activity), associata talora a restringimento della coscienza con o senza automatismi, è una manifestazione non epilettica, causata dall'ipocapnia indotta durante l'HPN, presente in età evolutiva in soggetti non necessariamente affetti da epilessia. L'EEG critico mostra onde lente ritmiche, 2,5-5 c/s, di ampio voltaggio, generalizzate.

Obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche cliniche ed EEG critiche delle due manifestazioni.

Descriviamo le caratteristiche cliniche ed EEG critiche in due pazienti, di 5 e 10 anni, neurologicamente normali, afferiti al nostro Centro per episodi di rottura del contatto di ndd. E' stata eseguita in entrambi una video-EEG critica con HPN.

Durante l'HPN entrambi i pazienti hanno presentato un restringimento della coscienza, associato ad automatismi e clonie palpebrali. L'EEG critico ha mostrato, nel primo caso, sequenze generalizzate di punta-onda 3 c/s. Nel secondo caso sequenze di onde lente 2,5 c/s 100-250 microV, generalizzate.

La video-EEG critica ha permesso di differenziare i due restringimenti di coscienza indotti dall'HPN. Valutando la latenza di comparsa della manifestazione clinica rispetto all'inizio dell'HPN e alla comparsa dei grafoelementi parossistici e le caratteristiche morfologiche dei grafoelementi critici, è stato possibile imputare il primo restringimento ad un'assenza tipica epilettica e il secondo ad un restringimento di coscienza di natura non epilettica, inquadrabile come HIHARS. Ciò ha consentito di evitare il rischio di misdiagnosi e di pseudofarmacoresistenza.

### *Bibliografia*

*Lum LM, Connolly MB, Farrell K, Wong PK. Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing with altered awareness: a video-EEG comparison with absence seizures. Epilepsia. 2002 Nov;43(11):1372-8.*

*Barker, Ng J, Rittey CD, Kandler RH, Mordekar SR. Outcome of children with hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slow activity with altered awareness, Dev Med Child Neurol. 2012 Nov;54(11):1001-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04337.x. Epub 2012 Jun 19.*



***Sindrome Dup 15q: due casi di Inv Dup 15 a mosaico***

*S. Donetti Dontin, E.C. Salmin, C. Varesio, C. Baldassari, S. Masnada, V. De Giorgis, G. Papalia, M. Fasce, M. Tumminelli, U. Balottin, P. Veggiotti*

*IRCCS Mondino - Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

La sindrome Dup 15q è una patologia genetica rara, definita sulla base della duplicazione della regione 15q 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15. Comprende la duplicazione interstiziale della medesima regione (Int Dup 15) e un marker cromosomico sovranumerario costituito dalla inversione e duplicazione della stessa (Inv Dup 15 o Idic 15). Esiste un'ampia variabilità fenotipica che si manifesta principalmente con precoce ipotonia e lassità legamentosa, disabilità intellettiva di diversa gravità, epilessia polimorfa per tipo di crisi ed esordio, disturbo del comportamento, dismorfismi faciali minori, a cui si associano malformazioni cerebrali, del tratto genito-urinario e cardiache. Presentiamo due casi di Inv Dup 15 con mosaicismo.

Si descrivono i due casi sulla base della storia clinica e delle complicanze internistiche, dello sviluppo neuropsicologico e dei dati neurofisiologici, con particolare attenzione al quadro elettroencefalografico ed epilettologico.

Dei due casi si presenta l'evoluzione clinica: il primo, un paziente maschio di 16 anni, seguito con controlli periodici presso il nostro Istituto; il secondo, una paziente femmina di 13 mesi, in carico al nostro servizio dall'età di 10 mesi.

Essendo la Dup 15q una patologia rara e con un'ampia variabilità di presentazione, i nostri casi vengono analizzati a confronto con le caratteristiche note in letteratura.



## *Disturbi del sonno in epilessia in età pediatrica ed adolescenza: uno studio osservazionale*

*F. Furia\*, E. Zambrelli\*, K. Thurner\*, S. Dionisio\*, A. Vignoli\*<sup>o</sup>, F. Labriola\*, A. Mingarelli\*, M.P. Canevini\*<sup>o</sup>*

*\* Centro Epilessia e Medicina del Sonno, UO NPI, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano*

*<sup>o</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Neuroscienze*

Valutare presenza e prevalenza di disturbi del sonno e interazioni reciproche tra epilessia, disturbi del sonno e problemi comportamentali in un gruppo di bambini e adolescenti affetti da epilessia.

Sono stati arruolati 60 soggetti (34 M, età 3-17 anni, BMI medio 19), affetti da epilessia, confrontati con un gruppo di controlli sani omogeneo per età, sesso e BMI. Sono stati utilizzati la SDSC (Sleep Disturbance Scale for Children) per valutare la presenza di disturbi del sonno e la CBCL (Child Behavior Checklist) per descrivere comportamento e problematiche psicopatologiche.

I soggetti con epilessia hanno ottenuto punteggi più alti sia alla SDSC ( $p < 0.05$  a DIMS e DES, 13% e 20% vs 0% e 2% nei controlli) sia alla CBCL ( $p < 0.05$  per quasi tutte le categorie). Il 66,7% dei pazienti con SDSC patologica presentavano crisi in sonno. Punteggi patologici alla CBCL sono risultati correlati alla frequenza delle crisi epilettiche (57% con crisi pluriquotidiane), alla presenza di crisi in sonno (42,8%), all'assunzione di una politerapia (57,2%) e alla presenza di disturbi dello spettro autistico o disabilità intellettiva (43%).

Punteggi patologici alla SDSC dovrebbero orientare il clinico alla ricerca di possibili crisi in sonno, eventualmente tramite polissonnografia notturna di laboratorio. Un punteggio patologico alla CBCL dovrebbe indurre a riconsiderare la terapia antiepilettica e a ricercare la presenza di disturbi del sonno. Si conclude che il trattamento del bambino con epilessia deve prendere in considerazione la possibilità che la sua condizione sia complicata dalla comorbidità con un disturbo del sonno.

### *Bibliografia*

*Bruni O., Ottaviano S., Romoli M., Innocenzi M., Cortesi F., Giannotti F. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbance in childhood and adolescence. J.Sleep Res 5, 1996, 251-261*  
*Romeo D., Bruni O., Brogna C., Ferri R., Galluccio C., De Clemente V., Di Jorio M., Quintiliani M., Ricci D., Mercuri E. Application of the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in preschool age. European Journal of Pediatric Neurology 17. 2013, 374-382*  
*Manni R., Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. Epilepsy Research 90. 2010, 171-177*



## *Caratteristiche elettrocliniche ed outcome neuroevolutivo nelle encefalopatie epilettiche da mutazione SCN2A*

*A. Iodice, G. Milito, P. Accorsi, L. Tagliavento, L. Giordano*

*Servizio di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - CRE, Spedali Civili, Brescia*

Le mutazioni in SCN2A sono associate con una varietà di epilessie che vanno da convulsioni benigne neonatali-infantili familiari, GEFS-plus a forme di encefalopatia epilettica infantile precoce. Fino ad oggi solo 48 casi sono stati descritti con mutazioni nel SCN2A ed encefalopatie epilettiche ad esordio precoce (EOEs). Il presente studio si propone di descrivere l'evoluzione clinica a lungo termine in 5 nuovi casi di EOEs con provata mutazione nonsense SCN2A e cerca di delineare caratteristiche fenotipiche ed elettrocliniche peculiari.

Tra marzo 2011 e dicembre 2015 sono state identificate mutazioni a carico del gene SCN2A in 5 pazienti (4 maschi e 1 femmina) con diagnosi elettro-clinica di EOEs seguiti nel servizio di Neuropsichiatria Infantile di Brescia.

Tutti i 5 pazienti presentavano convulsioni prima dei due anni di età. Utilizzando criteri di classificazione ILAE è stato possibile confermare diagnosi di Sd. Ohtahara in 2 pazienti e spasmi infantili in 2 pazienti. 1 soggetto ha presentato epilessia mioclonica e crisi astatiche, con fenotipo neurologico Rett-like. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento polifarmacologico. In 4 su 5 pazienti, l'epilessia è diventata farmaco-resistente, mentre in tutti sono stati confermati disabilità intellettiva e ritardo del linguaggio sebbene con diverso grado di gravità. I 2 soggetti con Sd. Ohtahara hanno sviluppato atrofia corticale alla neuroimaging evidente sin dal primo anno di vita.

In modo analogo a quanto descritto per mutazioni sui canali del potassio, suggeriamo la ricerca di mutazioni SCN2A nei casi di EOEs.

### *Bibliografia*

*Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. "Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome". Neurology 2013; 81: 992-8.*

*Anna-Lena Baasch et al. "Exome sequencing identifies a de novo SCN2A mutation in a patient with intractable seizures, severe intellectual disability, optic atrophy, muscular hypotonia, and brain abnormalities" Epilepsia, 55(4):e25-e29, 2014*

*Howell KB, McMahnnon JM, Carvill GL, Tambunan D, Mackay MT et al. "SCN2A encephalopathy. A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizure" Neurology 85: September 15, 2015*



*Punte onda continue nel sonno: follow-up a lungo termine delle funzioni cognitive*

L. Maltoni<sup>(1)</sup>, A. Posar<sup>(2)</sup>, A. Parmeggiani<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>(2)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

Le punte onda continue nel sonno (POCS) si associano a problematiche cognitive, neurologiche e psichiatriche, a volte persistenti dopo la remissione delle POCS. Questo studio ha valutato le correlazioni tra dati generali (clinici e strumentali) e risultati ai test neuropsicologici nelle POCS, per identificare variabili che predispongano ad un peggior outcome.

Sono stati considerati retrospettivamente pazienti con punte onda con frequenza  $\geq 25$ /min (indice di frequenza delle punte onda – IFPO). Alcuni casi presentavano un'attività EEG compatibile con la definizione classica di POCS; altri invece avevano anomalie EEG parossistiche occupanti  $<50\%$  del sonno NREM: questi ultimi sono stati identificati con la definizione di punte onda frequenti in sonno (POFS). Caratteristiche cliniche/strumentali e risultati neuropsicologici durante le POCS/POFS e dopo la loro remissione sono stati considerati. L'analisi statistica ha incluso correlazione di Spearman e analisi multivariata.

Lo studio ha considerato 61 pazienti. L'IFPO correlava inversamente con il QI totale e di performance durante POCS/POFS. La durata di IFPO  $\geq 25$  correlava inversamente con il QI verbale e di performance dopo la remissione di POCS/POFS. Anche altre variabili influenzavano l'outcome neuropsicologico, quali precoce età di esordio di IFPO  $\geq 25$ , sofferenza perinatale, esame obiettivo neurologico patologico e resistenza alla terapia antiepilettica.

L'IFPO durante POCS/POFS e la durata dell'IFPO  $\geq 25$  dopo la remissione di POCS/POFS sono le principali variabili che appaiono influenzare l'outcome neuropsicologico. Questi risultati evidenziano l'importanza di effettuare un EEG nel sonno nei bambini con deterioramento cognitivo, così come di utilizzare una terapia antiepilettica precocemente efficace.



## **Studio prospettico in pazienti con Sindrome di Dravet**

*E. Piazza<sup>1,2</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, M. Patrini<sup>1</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, B. Salis<sup>1,3</sup>, V. De Giorgis<sup>2</sup>, P. Veggiotti<sup>2</sup>, T. Granata<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

<sup>3</sup>Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche, Curriculum Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari

Nei pazienti con DS, è descritto un arresto dello sviluppo psicomotorio dal 2° anno di vita (1, 2, 3).

Obiettivi: 1) Descrivere l'evoluzione cognitiva dall'esordio della malattia 2) confrontare i pazienti con un gruppo controllo, omogeneo per età. Studio eseguito nell'ambito del Progetto Europeo DESIRE.

Criteri d'inclusione:

- pazienti di età < 18 mesi
- epilessia esordita nel primo anno di vita con crisi febbrile e/o prolungata
- regolare sviluppo psicomotorio antecedente alle crisi
- assenza di eziologia nota.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante scala Griffiths, TVL e CBCL, a cadenza semestrale poi annuale.

11 pazienti arruolati, di età attuale tra i 48 e i 15 mesi. Cinque pazienti soddisfano i criteri clinici per Sindrome di Dravet (1989), tre casi con mutazione troncante, un caso con mutazione missense di SCN1A (nel restante caso, analisi genetica in corso). Tre pazienti sono inquadrabili nell'ambito delle GEFS+, una paziente presenta una mutazione in PCDH19, una paziente presenta una delezione in 7q31.1. Già a 18 mesi, lo sviluppo dei soggetti con DS varia da adeguato a deficitario, indipendentemente dall'epilessia. Tra i 18 e i 24 mesi, lo sviluppo peggiora in 2 pazienti su 3 con DS e in 3 casi controllo su 4. Il paziente inquadrato nell'ambito delle GEFS+ mantiene uno sviluppo nella norma.

Lo sviluppo psicomotorio nei pazienti con DS appare variabile precocemente; un assessment adeguato con riabilitazione mirata sono fondamentali. I dati confermano l'assenza di una correlazione significativa tra l'arresto dello sviluppo cognitivo e l'epilessia (3).

### *Bibliografia*

1. Ragona et al., 2010. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev.* 32, 71–77.
2. Chieffo et al., 2011a. Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy Res.* 93, 73–79
3. Nabbout et al., 2013. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J. Rare Dis.* 8, 176–184





## ***VNS nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente in età evolutiva: analisi di una casistica***

*F.L. Rocca<sup>1</sup>, M.S. Dettori<sup>1</sup>, V. Di Giusto<sup>1</sup>, B. Salis<sup>1</sup>, D.M. Simula<sup>1</sup>, E. Cesaroni<sup>2</sup>, N. Zamponi<sup>2</sup>, S. Dore<sup>3</sup>, G. Sotgiu<sup>3</sup>, S. Sotgiu<sup>1</sup>, S. Casellato<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'Età Evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, AOU di Sassari*

<sup>2</sup> *Centro Regionale contro l'Epilessia Infantile, SOD Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti, Presidio G. Salesi, Ancona*

<sup>3</sup> *Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Sassari, Sassari*

Nei pazienti con epilessia farmaco-resistente, non candidabili alla chirurgia dell'epilessia, la stimolazione del nervo vago (VNS), può essere una valida alternativa, associata alla terapia farmacologica, per ridurre la frequenza delle crisi.

9 pazienti con epilessia focale o generalizzata farmaco-resistente, ad eziologia sintomatica o criptogenetica, sono stati sottoposti all'impianto VNS. I parametri di stimolazione sono stati adeguati in linea con la pratica medica standard per il VNS.

I dati pre e post-VNS sono disponibili per 9 pazienti. Il follow-up medio è stato di 73.67 mesi (range 13-145 mesi). L'età media al momento dell'impianto era 10.99 anni (range 4.33-16.16 anni); la durata media di malattia 8.73 anni (range 4.17-15.75 anni). 6 pazienti erano sotto i 12 anni al momento dell'impianto. Rispetto alla condizione basale, la riduzione della frequenza delle crisi è stata in media del 53.12% a 12 mesi, 68.75% a 24 mesi, e il 83.33% a 36 mesi. Una riduzione <del 50% è stata osservata in 4 pazienti. 5 pazienti hanno avuto una riduzione nella frequenza delle crisi >75%. A 24 mesi dall'impianto 3 pazienti erano seizure-free. In 3/9 pazienti il VNS è stato sostituito in toto per malfunzionamento dello stimolatore. 3/9 pazienti hanno riferito raucedine come effetto collaterale.

Nella nostra casistica il VNS è stato ben tollerato ed efficace come terapia aggiuntiva. La risposta è stata ancora più favorevole nel gruppo più giovane (<12 anni all'impianto). In nessuno dei nostri pazienti è stato espantato il VNS per complicanze e/o inefficacia.

### ***Bibliografia***

*Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013 Oct 15;81(16):1453-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a393d1. Epub 2013 Aug 28.*

*Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, Griens R, Vallée L, Boon P, Rittey C, Jayewardene AK, Bunker M, Arzimanoglou A, Lagae L. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. Epilepsia. 2014 Oct;55(10):1576-84. doi: 10.1111/epi.12762. Epub 2014 Sep 17.*



## ***Terapia ormonale nella gestione acuta dei cluster di crisi nell'epilessia secondaria a mutazione del gene PCDH19***

*C. Spagnoli, G. Bertani, A. Iodice, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco*

*U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio nell'Emilia*

L'epilessia associata a mutazioni del gene PCDH19 (PCDH19-FE) si caratterizza per crisi in cluster con e senza febbre (1). Scarsi i dati scientifici sulle strategie terapeutiche (2).

Analisi dei dati elettroclinici di due pazienti con PCDH19-FE sottoposte a terapia ormonale per il controllo di cluster critici.

Paziente 1 (mutazione frameshift pLeu807Profs\*6 in duplicazione eterozigote c.2406\_2419 dup), 8 anni, in terapia con valproato, ha presentato cluster di crisi afebrili cloniche focali e toniche generalizzate. All'EEG attività di fondo delta non reagente. Clinicamente alternava letargia a brevi periodi di veglia in cui appariva apatica e mutacica.

La terapia con metil-prednisolone endovena, seguita da deflazacort orale ha determinato la cessazione quasi immediata delle crisi, la normalizzazione del livello di vigilanza e del comportamento sociale in due giorni, parallelamente alla normalizzazione dell'EEG (3).

Paziente 2 (sostituzione nucleotidica in eterozigosi c.1078G>C, sostituzione aminoacidica .Glu360Gln), 15 mesi, esordio con cluster di crisi polimorfe in apiressia, non responsive a benzodiazepine né fenitoina endovena. L'EEG evidenziava marcato disturbo dell'elettrogenesi associato ad anomalie parossistiche multifocali. Somministrando ACTH i.m. a basse dosi si è ottenuto il controllo delle crisi e, dopo 2 settimane, un significativo miglioramento EEG e cognitivo-relazionale.

La terapia ormonale risulta efficace nel controllo dei cluster, con risposta più rapida al metilprednisolone ev.

L'eccellente efficacia dei corticosteroidi (3, 4, 5) ha portato a ipotizzare un danno della barriera emato-encefalica (4). Bassi livelli di allopregnanolone ed un'alterata espressione dell'aldo-keto reductasi 1C1-3 nei fibroblasti di pazienti con PCDH19-FE (6) suggerirebbero un meccanismo d'azione specifico.

### ***Bibliografia***

- 1. Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. Epilepsia 2012;53:2111-2119.*
- 2. Lotte J, Bast T, Borusiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. Seizure. 2016 Feb;35:106-10. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.006.*
- 3. Bertani G, Spagnoli C, Iodice A, Salerno GG, Frattini D, Fusco C. Steroids efficacy in the acute management of seizure clusters in one case of PCDH19 female epilepsy. Seizure. 2015;32:45-6.*
- 4. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH-19 female epilepsy. Seizure 2015;27:1-5.*
- 5. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, et al. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. Epilepsy Res 2013;106:191-199.*
- 6. Tan C, Shard C, Ranieri E, Hynes K, Pham DH, Leach D, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. Hum Mol Genet 2015 Jun 29. pii: ddu245.*



***Case-Report: efficacia Perampanel in bambino con stati di male e stati di male refrattari ricorrenti da encefalopatia epilettica criptogenetica***

*M. Spanò, D.L. Sgro, M. Neri, V. Colucci, G. Munafò, E. Parisi*

*AOU Policlinico Universitario G.Martino, UOC Neuropsichiatria Infantile, Messina*

Il perampanel farmaco antiepilettico di terza generazione, con meccanismo d'azione non competitivo sui recettori AMPA, viene utilizzato in add-on nel trattamento delle epilessie parziali farmaco-resistenti, negli stati di male (SE) e negli stati di male refrattari (SER). L'obiettivo è quello di confermare quanto riportato in letteratura sulla validità del perampanel in add-on e segnalare la sua efficacia nel ridurre in frequenza gli SE e la loro mancata progressione in SER.

Maschio di 12 aa seguito dall'età di 3 mesi per "Encefalopatia epilettica criptogenetica". 1° STEP: All'età di tre mesi dopo vaccinazione esavalente, presenza di episodi critici generalizzati controllati con Pb. EEG:negativo. 2° STEP: A 5 anni comparsa di episodi critici parziali con secondaria generalizzazione, controllati moderatamente da VPA +Pb; EEG in sonno:ESES in regione C-T bil. Fenotipo: lieve ritardo cognitivo, disartrico, impaccio motorio globale. 3° STEP: A 7 anni comparsa di episodi critici polimorfi: parziali a carico dell'emilato dx, crisi toniche e crisi tonico-cloniche farmaco resistenti, quest'ultime in sonno, talora a frequenza pressochè continua (SE). Progressivo scadimento cognitivo con enuresi ed encopresi, emiparesi dx. Terapia con VPA,CBZ, LEV, ETS, FBM, Pb, BZP, TPM, LTG, OXAcbz, cortisone, con scarsi risultati. EEG :P-OL a2,5Hz: attività rapida .IV° STEP: Dai 7 anni ai 12 anni presenza di SER semestrali con necessità di cure intensive. Il pz presentava difficoltà alla deambulazione, ipotonia dei muscoli buccali, eloquio rallentato e impoverito, ipotonia generalizzata di grado lieve, alimentazione semisolida. Terapia: Pb, LEV e ETS. V° STEP: In quest'ultimo anno dopo l'ultimo SER in add-on al Pb, LEV,ETS e CNZ inizia trattamento con Perampanel. Indagini: RMN cerebrali nella norma, indagini metabolico-genetiche negative eccetto che per mutazione POLG1 (presenza di variante non comune "non-10Q/11Q"); in programma esecuzione di biopsia muscolare.

Da circa 10 mesi il pz è in terapia farmacologica con Perampanel (posologia attuale 8mg/die) in add-on con Pb e LEV o ETS e CBL con parziale controllo delle crisi e sporadici SE di tipo tonico-clonico in sonno, non evoluti in SER e scatenati da saltuari episodi infettivi. EEG immutato. Fenotipo attuale: lieve miglioramento delle condizioni generali: deambulazione con sostegno di tipo emiparetica e "parkinsoniana" eloquio rallentato con piccole frasi disartriche.

Il case-report presentato conferma l'efficacia del perampanel in add.on nelle forme di epilessie farmaco resistenti ed inoltre si evidenzia la sua validità nel ridurre in frequenza gli SE evitando la loro evoluzione in SER.

**Bibliografia:**

1. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:354. Rohrachner A1, Höfler J2, Kalss G3, et al.
2. Perampanel: a novel antiepileptic for the adjunctive treatment of refractory partial onset seizures. *Drugs Today (Bare).* 2013 Jan;49(1):23-31. Owen RT1
3. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Drugs.* 2015 Sep;75(13):1499-521.



***Riscontro di displasia corticale focale in bambina con encefalopatia epilettica farmacoresistente***

*M. Vacchetti, S. Rampono, M. Valerio, F. Gaiotti, M. Casabianca, F. Torta, R. Vittorini, E. Rainò, G. Capizzi*

*Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, SCU di Neuropsichiatria Infantile, ASO OIRM Sant'Anna Torino, Università degli studi di Torino*

Si presenta il caso di una bambina seguita per encefalopatia epilettica farmacoresistente, esordita all'età di 13 mesi con crisi a tipo spasmo e ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio.

Effettuate ripetute indagini videopoligrafiche che evidenziavano una costante focalità fronto-centrale con tendenza alla diffusione per effetto di bisincronia secondaria valutata con una prima RM encefalo refertata di norma. Il dato clinico ed elettroencefalografico sembravano deporre per una forma di encefalopatia epilettica meritevole di valutazioni genetiche approfondite quali Arrays-CGH che evidenziavano duplicazione parziale del 17p13.1-p12 di incerto significato patogenetico e pannello genetico per encefalopatie epilettiche risultato di norma. Effettuati tentativi terapeutici con levetiracetam, valproato, clonazepam, ACTH. All'ultimo follow-up terapia in corso con idrocortisone, topiramato, vigabatrin, clobazam e lamotrigina. All'età di 3 anni e 10 mesi eseguita VEEG prolungata per 48 ore che evidenziava quadro di encefalopatia epilettica notevolmente attiva sia in veglia e soprattutto in sonno con attività parossistica a maggior espressione fronto-centrale bilaterale ma prevalente a destra e crisi a tipo spasmo in flessione registrate.

Sulla base della farmacoresistenza e dell'attività parossistica registrata in corso di VEEG prevalente in sede fronto-centrale destra, si riefettua all'età di 4 anni nuova RM Encefalo T 1,5 che evidenzia un anormale ispessimento corticale a carico della II e III circonvoluzione frontale di destra compatibile con un quadro di displasia corticale.

In base al reperto neuroradiologico, alla sede della lesione e al dato clinico ed elettroencefalografico della bambina, si pone indicazione a trattamento di chirurgia dell'epilessia con lesionectomia dell'area displasica.



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Poster *Miscellanea*



## ***Reattività emozionale in pazienti con disturbo bipolare dell'umore, epilessia del lobo temporale e controlli sani***

R. Ciuffini<sup>(1)</sup>, M.C. Rossetti<sup>(2)</sup>, P. Aloisi<sup>(3)</sup>, A. Rossi<sup>(2)</sup>, C. Marini<sup>(1)</sup>, P. Stratta<sup>(4)</sup>, A. Marrelli<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Dipartimento MeSVA, Università dell'Aquila, L'Aquila

<sup>(2)</sup>Dipartimento DISCAB, Università dell'Aquila, L'Aquila

<sup>(3)</sup>UOC di Neurofisiopatologia - Centro Epilessie, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

<sup>(4)</sup>Dipartimento di Salute Mentale, ASL Avezzano - Sulmona - L'Aquila, L'Aquila

Nelle epilessie del lobo temporale (ELT) sono descritte crisi che coinvolgono lo stato emotivo (1). In periodo intercritico sono riportate modificazioni della emotività che influenzano la qualità di vita, le capacità relazionali, la sfera affettiva, l'aderenza alla terapia (2). Mentre numerosi sono gli studi sulle funzioni cognitive di questi pazienti, la componente emotivo-affettiva è scarsamente indagata. Scopo dello studio è di valutare la reattività emozionale, in periodo intercritico, in pazienti con ELT, utilizzando l'International Affective Picture System (IAPS), il paradigma di ricerca più utilizzato e validato per lo studio della reattività emozionale (3).

Verranno studiati 12 pazienti con ELT sintomatica per ablazione di tumori con lesione di insula e/o amigdala e/o ippocampo afferenti al Centro Epilessie e 10 controlli sani. Sono state selezionate immagini dello IAPS con valenza neutra, positiva, negativa, socialmente positiva e socialmente negativa. La valutazione emozionale è graduata, sia per l'arousal che per la valenza (piacevole/spiacevole) mediante un analogo visivo (1-9 self-assessment manikin-SAM) (4)

Nostri dati preliminari (5) suggeriscono che i pazienti con disturbo bipolare dell'umore in fase maniacale, studiati per mezzo di un paradigma di valutazione della reattività emotiva, sono generalmente più ottimisti nel modo in cui percepiscono l'ambiente, valutando in maniera più positiva stimolazioni neutre o positive se con una componente sociale. Secondo una tale prospettiva il confronto tra pazienti con disturbo bipolare, pazienti con ELT con coinvolgimento delle strutture limbiche e controlli sani può fornire indicazioni sulle basi neurofunzionali ed organiche associate all'elaborazione degli stimoli emotivi.

### *Bibliografia*

1. Foldvary-Schaefer N., Unnwongse K.: Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy & Behavior* 20: 160-166, 2011
2. Tisher PW1, Holzer JC, Greenberg M, Benjamin S, Devinsky O, Bear DM. Psychiatric presentations of epilepsy *Harvard Review Psychiatry*. 1(4):219-8. 1993
3. Lang P.J., Behavioural treatment and bio-behavioural assessment: computer applications. In Sidowski J.B., Johnson J.H., & Williams T.A., (Eds, *Technology in mental health care delivery system*. 119-137, Norwood, NJ, Ablex, 1980
4. Bradley M.M, Lang P.J., Measuring emotion: The self-assessment Manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25: 49-59, 1994
5. Stratta P., Tempesta D., Bonanni R.L., De Cataldo S., Rossi A. Emotional reactivity in bipolar depressed patients. *Journal of Clinical Psychology*, 70(9):860-5, 2014



## ***La legislazione italiana in tema di patente auto ed epilessia alla luce della recente produzione scientifica***

*R. De Simone, L. Quaranta, V. La Spina, C. Iani*

*Centro Epilessie UOC Neurologia, Ospedale "S.Eugenio", Roma*

L'epilessia è variabilmente considerata come fattore di rischio per ciò che riguarda l'infortunistica stradale (Devlin et al 2012). Dal 2010 in Italia si è assistito ad un allineamento delle norme sulla patente auto nei pazienti con epilessia su posizioni "europee" (direttive 2006/126/CE e 2009/113/CE); nella nuova legge il neurologo diventa una figura centrale ed alcune situazioni, quali la comparsa di crisi "provocate", vengono lasciate integralmente al giudizio specialistico; dal Decreto legislativo 18/4/2011 n. 59 (G.U. 30/04/2011 n. 99) si evince infatti: "D.7.2. Crisi epilettica provocata: il candidato che ha avuto una crisi epilettica provocata a causa di un fattore scatenante identificabile, con scarsa probabilità che si ripeta al volante, può essere dichiarato idoneo alla guida su base individuale, subordinatamente a un parere neurologico (se del caso, l'idoneità deve essere certificata tenendo conto degli altri requisiti psicofisici richiesti dalle norme vigenti, con riferimento, ad esempio, all'uso di alcol o ad altri fattori di morbilità)". Quella che sembra una conquista sociosanitaria in realtà potrebbe nascondere delle insidie; in un recente lavoro del 2015 (Brown et al, 2015) si parla di rischio di recidiva in pazienti con primi episodi epilettici, distinguendoli in quattro categorie (crisi non provocate remote sintomatiche, crisi non provocate idiopatiche, crisi provocate da disturbo sistemico, crisi provocate da lesioni del SNC) ed elaborando relativi grafici e tabelle. In particolare si tiene conto della Accident Risk Ratio (ARR), un'entità numerica attestante il livello di rischio di incidenti. Dal confronto di tale produzione scientifica con il d.l. n.59, emergono alcuni sostanziali punti critici, riguardanti in primis il caso della prime crisi provocate, dove potrebbe emergere una situazione di potenziale pericolo che si verrebbe a creare interpretando la legge in modo acritico; in particolare una ripresa immediata della guida, teoricamente possibile a giudizio dello specialista, avverrebbe in presenza di un rischio di recidiva di crisi ancora troppo elevato e non accettabile in una società che voglia garantire la sicurezza stradale. Gli Autori auspicano che, alla luce dei nuovi riscontri scientifici, e in considerazione del rispetto di alcuni parametri come l'ARR, vengano riconsiderati alcuni aspetti della legge con un'ottica di maggior rigore, senza peraltro voler limitare i cittadini con epilessia nel loro diritto alla guida, qualora questo sia però consentito da una accettabile soglia di rischio.

### *Bibliografia*

*A L Devlin, M Odell, J L Charlton, S Koppel. Epilepsy and driving: current status of research. Epilepsy Research (2012) 102, 135–152*  
*Decreto legislativo 18/4/2011 n. 59 (G.U. 30/04/2011 n. 99)*  
*J W L Brown, N D Lawn, J Lee, J W Dunne. When is it safe to return to driving following first-ever seizure? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:60–64*



### *Insidiosa recidiva di encefalite erpetica: il ruolo dell'EEG*

*E. Fallica<sup>(1)</sup>, M. Padroni<sup>(1)</sup>, E. Cesnik<sup>(1)</sup>, L. Borgatti<sup>(2)</sup>, S. Rossi<sup>(1)</sup>, E. Groppo<sup>(1)</sup>, C. Monetti<sup>(1)</sup>, V. Govoni<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

*<sup>(2)</sup>UO Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

L'HSV è una causa nota di encefalite con un'incidenza di 1-3 casi/1.000.000/anno. La recidiva di encefalite erpetica è un'evenienza rara specie in età adulta. Descriviamo il caso di una donna seguita per epilessia post-encefalite erpetica che ha presentato una recidiva a esordio subdolo in cui solo l'EEG ha orientato la diagnosi.

La donna di 69 anni, seguita dal 2010 per epilessia post-encefalite erpetica temporale sinistra e per mieloma multiplo in remissione. In corso di una riacutizzazione di osteomielite al II dito della mano sinistra persistente da un mese e refrattaria agli antibiotici, ricovero per stato confusionale prolungato associato a iperpiressia.

TC encefalo in urgenza negativa; l'EEG, eseguito per sospetto stato non convulsivo, mostrava sporadiche anomalie epilettiformi in sede temporale bilaterale. Gli esami ematochimici all'ingresso evidenziavano solo un'iponatremia (129 mEq/l) mentre l'esame liquorale risultava negativo. Nell'ipotesi d'iniziale stato settico associato a osteomielite è stata avviata terapia antibiotica ad ampio spettro senza risposta. All'EEG di controllo, due giorni dopo, presenza di PLEDs in sede temporale destra suggestive di recidiva di encefalite erpetica controlaterale rispetto alla precedente. In seguito a tale riscontro eseguiva RM encefalo che confermava la diagnosi; l'avvio della terapia antivirale conduceva a un rapido miglioramento clinico-EEG.

La patogenesi della recidiva di encefalite erpetica non è chiara. Alcuni autori suggeriscono una riattivazione del virus mentre altri sottolineano la possibilità di una risposta immuno-mediata. Talora anche l'esame liquorale può essere negativo. Nel caso clinico descritto l'EEG è stato determinante per il corretto inquadramento clinico confermandosi ancora oggi un fondamentale strumento diagnostico.

#### *Bibliografia*

*Rigamonti A et al. A case of late herpes simplex encephalitis relapse. J Clin Virol. 2013 Sep;58(1):269-70.*

*Adler AC et al. Herpes Simplex Encephalitis with Two False-Negative Cerebrospinal Fluid PCR Tests and Review of Negative PCR Results in the Clinical Setting. Case Rep Neurol 2011;3:172-178*

*Sutter R et al. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. Clin Neurophysiol. 2015 Aug;126(8):1524-31.*





## ***La sincope convulsiva nell'Ospedale di Udine: dal territorio alla valutazione neurologica. Un anno di casistica***

*M. Fanzutti<sup>1</sup>, G. Pauletto<sup>2</sup>, R. Budai<sup>2</sup>, A. Vogrig<sup>4</sup>, G. Trillò<sup>3</sup>, S. Monaco<sup>4</sup>, R. Eleopra<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Clinica Medica, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine*

*<sup>2</sup>SOC Neurologia, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine*

*<sup>3</sup>Centrale Operativa 118 ed Elisoccorso, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine*

*<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Biomediche e del Movimento, Università di Verona*

La sincope è una perdita di coscienza transitoria con caduta posturale e rapida ripresa. Alcune sincopi si presentano con manifestazioni cliniche che simulano una crisi epilettica, soprattutto di tipo tonico-clonico. Obiettivo del lavoro è quantificare e caratterizzare i pazienti con sincope convulsiva, valutati dal Neurologo in Urgenza per “crisi epilettica”.

Studio retrospettivo su una popolazione di pazienti consecutivi inviati dal Pronto Soccorso a visita neurologica urgente per “prima crisi epilettica/convulsioni” nel periodo 01.07.2014-30.06.2015.

Tra 176 casi, sono stati osservati 17 pazienti (13 maschi, 4 femmine, età media 61 anni, range 23-86); dodici pazienti sono giunti via 118. Di questi, 7 venivano identificati al dispatch telefonico come “perdita di coscienza”. Il codice d'invio del mezzo di soccorso, nel 75% dei casi, è stato “codice giallo”; nell'83,33% dei casi, il paziente è stato valutato sul territorio da personale infermieristico. In un solo caso, sono state somministrate benzodiazepine in ambulanza.

La maggior parte dei 17 pazienti aveva manifestazioni cliniche descritte come tonico-cloniche (64,71%); nel 17,64% gli episodi erano subentranti.

Quattordici pazienti avevano un esame obiettivo neurologico negativo, due pazienti presentavano morsus. Otto pazienti hanno eseguito una TC encefalo, risultata negativa in 6 casi. Quattro pazienti sono stati sottoposti ad EEG: nessuno presentava alterazioni di tipo epilettico.

Nove pazienti sono stati identificati come sospetta sincope vasovagale; in nessun caso è stata rilevata ipoglicemia.

La sincope convulsiva è un'evenienza non rara e pone problemi di diagnosi differenziale. L'anamnesi all'arrivo dei soccorsi rappresenta un fondamentale strumento nell'iter diagnostico.

### ***Bibliografia***

*Andrew Osborne, Louise Taylor, Markus Reuber, et al. Pre-hospital care after a seizure: Evidence base and United Kingdom management guidelines. Seizure 2015;24:82-87.*

*Lennart Bergfeld. Differential Diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. Heart 2003;89:353-358*

*Venkata Krishna Puppala, Oana Dickinson, David G. Benditt. Syncope: Classification and risk stratification. Journal of Cardiology 2014;63:171-177.*



## *Lacosamide in gravidanza: sicurezza ed efficacia*

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

*Centro Epilessia - U.O. Clinica di Neurologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche; Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona*

Non esistono dati adeguati riguardanti l'utilizzo di lacosamide in donne in gravidanza. Dagli studi condotti sugli animali non risultano effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, mentre sono stati osservati effetti embriotossici. Il rischio potenziale per la specie umana non è noto. Lo scopo dello studio era valutare la sicurezza e l'efficacia della lacosamide durante la gravidanza e l'allattamento.

Studio osservazionale prospettico delle donne affette da epilessia con crisi ad esordio focale afferenti presso il Centro Epilessia degli Ospedali Riuniti di Ancona che hanno intrapreso una gravidanza durante trattamento con lacosamide. I dati relativi alla frequenza delle crisi, agli effetti collaterali della terapia, al decorso della gravidanza, al parto, all'allattamento, ai parametri antropometrici ed allo sviluppo del bambino, sono stati raccolti.

Due donne sono state esposte alla lacosamide durante la gravidanza e l'allattamento. Il trattamento con lacosamide è stato mantenuto al dosaggio di 400 mg/die per tutta la gestazione. Il controllo delle crisi non si è modificato nel corso della gravidanza e le pazienti non hanno presentato effetti collaterali. I neonati non hanno presentato malformazioni congenite ed hanno raggiunto in epoca le tappe evolutive.

I casi descritti suggeriscono un buon livello di efficacia e sicurezza di lacosamide durante gravidanza ed allattamento. Restano necessarie conferme derivanti dai dati dei registri internazionali.

### *Bibliografia*

*Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S, Malm H, Ruuskanen JO. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. Reprod Toxicol. 2015 Nov;57:204-6.*  
*Reimers A. New antiepileptic drugs and women. Seizure. 2014 Sep;23(8):585-91.*



***La conoscenza dell'epilessia nei pazienti/caregivers e nella popolazione. Studio collaborativo #SorprenderEpilessia LICE Puglia***

*A. Lalla<sup>1</sup>, T. Martino<sup>1</sup>, E. Carapelle<sup>1</sup>, F.R. Consiglio<sup>1</sup>, G. Pustorino<sup>2</sup>, A.N. Polito<sup>2</sup>, A. La Neve<sup>3</sup>, T. Francavilla<sup>3</sup>, G. Boero<sup>4</sup>, G. Pontrelli<sup>4</sup>, S. Internò<sup>4</sup>, S. Patanè<sup>5</sup>, M. Germano<sup>6</sup>, L. La Selva<sup>7</sup>, V. Scirucchio<sup>7</sup>, V. Durante<sup>8</sup>, R. Scarpello<sup>8</sup>, M. Elia<sup>9</sup>, L.M. Specchio<sup>1</sup>, C. Avolio<sup>1</sup>, G. d'Orsi<sup>1</sup> e il Gruppo Collaborativo #SorprenderEpilessia Lice Puglia*

*<sup>1</sup>Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*

*<sup>2</sup>S.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*

*<sup>3</sup>Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, U.O. Neurologia Universitaria "Amaducci", Bari*

*<sup>4</sup>S.C. Neurologia, Ospedale SS. Annunziata, Taranto*

*<sup>5</sup>U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, ASL Lecce*

*<sup>6</sup>U.O.S. Neuropsichiatria infantile, I.R.C.C.S. Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo*

*<sup>7</sup>Centro Epilessia ed Elettroencefalografia età evolutiva, Ospedale Fallacara, Triggiano*

*<sup>8</sup>S.C. Neurologia, Presidio Ospedaliero F. Ferrari, Casarano*

*<sup>9</sup>Ambulatorio di Neurologia Pediatrica, ASL Brindisi*

Valutare la conoscenza dell'epilessia nei pazienti/caregivers e nella popolazione generale.

È stato costruito un questionario strutturato autosomministrato di 24 domande, suddiviso in due parti, che ha valutato 1) l'epilessia nel contesto sociale, e 2) la modalità di assistenza nel corso di una crisi epilettica convulsiva (CEC). Il questionario è stato somministrato ad un campione costituito da 148 pazienti/caregivers e 146 soggetti della popolazione generale non coinvolti dalla malattia, appaiati per sesso, età, scolarità. I confronti statistici sono stati eseguiti per mezzo del Fisher's exact test for count data.

Il 30,8% della popolazione generale ritiene che l'epilessia sia una malattia psichiatrica, l'11% una malattia contagiosa. Il 59,5% dei pazienti/caregivers considera l'epilessia una malattia a causa sconosciuta, il 16,9% anche contagiosa. Il 64,2% dei pazienti/caregivers pensa che si possa guarire dalla malattia, a fronte del 32,2% della popolazione generale. Il 18,2% dei pazienti/caregivers ritiene corretto porre un oggetto metallico in una mano per fermare la CEC (9,6% popolazione generale), il 14,9% effettuare il massaggio cardiaco al termine della crisi (10,3% popolazione generale). Il 74,3% dei pazienti/caregivers mette qualcosa in bocca per evitare il morsus nella CEC (73,3% popolazione generale), il 34% afferra gli arti per fermare i movimenti (28,1% popolazione generale).

Vi è necessità di effettuare incontri informativi sull'epilessia non solo nella popolazione generale ma anche tra i pazienti/caregivers in quanto non emergono significative differenze nella conoscenza della malattia tra i due gruppi sia per gli aspetti sociali che per l'assistenza di una CEC.



## *Fattori prognostici di ricaduta dopo sospensione della terapia antiepilettica*

*E. Leopizzi, M. Impellizzeri, M. Maione, G. Fanelli, G. Comi, F. Minicucci*

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Ospedale San Raffaele, Milano*

Circa il 70% dei pazienti epilettici raggiunge il controllo delle crisi con la terapia antiepilettica. In questi casi si può prendere in considerazione l'interruzione della terapia stessa. Non c'è tuttavia un consenso unanime sui fattori che possono predire la probabilità di ricaduta. L'obiettivo dello studio consiste nel valutare la frequenza di ricaduta dopo sospensione terapeutica e l'identificazione di fattori predittivi la ricorrenza delle crisi.

E' uno studio retrospettivo osservazionale su 165 pazienti valutati tra Novembre 1997 e Agosto 2014. La terapia è stata sospesa una volta raggiunto il controllo delle crisi per almeno due anni, i pazienti sono stati rivalutati nei due anni successivi la sospensione. I pazienti sono stati quindi suddivisi in due gruppi sulla base dell'età d'esordio della prima crisi.

Al termine dei due anni di osservazione 42 dei 165 pazienti (25.5 %) hanno presentato una ricaduta, di questi 12/42 pazienti (28.6 %) erano nel sottogruppo dei bambini e 30/123 pazienti (24.4%) in quello degli adulti. Tra le variabili analizzate, il tipo di crisi prevalente ha mostrato risultati statisticamente significativi.

A due anni dalla sospensione della terapia, il tasso di ricaduta osservato nel nostro campione (25.5 %) è comparabile con quanto riportato da alti studi monocentrici, simili per età e criteri di inclusione. Considerando esclusivamente il sottogruppo dei pazienti adulti, la percentuale di ricorrenza delle crisi è risultata essere inferiore se paragonata a precedenti studi presenti in letteratura. Tale diversità è verosimilmente da ricondurre ad un più stringente criterio di selezione del campione.

### *Bibliografia*

*Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. The New England journal of medicine 1988;318:942-946*  
*Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. Neurology 1996;47:76-78.*



***Dal ruolo delle antiche diete alle recenti acquisizioni sul ruolo dell'infiammazione cerebrale nell'epilessia. Ci sono dei collegamenti?***

*D. Serino<sup>4</sup>, M. Mainardi<sup>1</sup>, P. Carta<sup>2</sup>, P. Mainardi<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Neurologia, Università di Genova

<sup>2</sup>Ministero della Salute, Genova

<sup>3</sup>DINOEMI Università di Genova

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Cuneo

Nonostante il maggior numero di farmaci oggi a disposizione, l'incidenza della farmacoresistenza non è diminuita rispetto a quella degli anni '60. Recenti studi evidenziano il ruolo dell'infiammazione cerebrale nei meccanismi patogenetici delle crisi epilettiche,<sup>1</sup> ma sappiamo altresì come tale infiammazione possa giungere al cervello dall'intestino.<sup>2,3</sup> Se gestire l'infiammazione può rappresentare un innovativo approccio terapeutico,<sup>4</sup> questi concetti ci indicano possibili meccanismi diversi da quelli attribuiti alle antiche diete, dal digiuno alla dieta chetogenica,<sup>5</sup> ossia come agenti disinfiammanti intestinali.

Azioni intestinali sono riportate anche per diversi AEDs, proposti con meccanismi cerebrali, ma di cui non sono stati riportati i dati sulla loro distribuzione tissutale dopo assunzione orale. L'acido valproico (VPA) è un omologo dell'acido valerico, principio attivo della valeriana, un tempo usata nel controllo delle crisi. L'acido valerico e il VPA sono acidi grassi a corta catena (SCFAs), normalmente prodotti dalla fermentazione delle fibre indigeribili dai batteri del colon, e sono il nutriente delle cellule intestinali. Il VPA è riportato essere un inibitore dell'istone deacetilasi, e questa classe di composti hanno un ruolo importante nei processi infiammatori. Processi controllati dal neuropeptide Y (NPY), definito anche un anticonvulsivo endogeno, pertanto la capacità da parte sia del VPA, sia la dieta chetogenica di aumentarne il suo livello può avere un peso non irrisorio nel controllo delle crisi.

Rivalutare l'azione intestinale dei farmaci ci consente sia nuovi approcci terapeutici sia una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici, ma anche di intravedere in una dieta disinfiammante/rinforzante dell'intestino un valido aiuto per incrementare l'efficacia stessa dei farmaci.

**Bibliografia**

Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ (2013) The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 69: 16-24

Riazi K et al. (2004) Intestinal inflammation alters the susceptibility to pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 19:270-277

Riazi K, Galic MA, Pittman QJ (2010) Contributions of peripheral inflammation to seizures susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 89: 34-42.

D'Ambrosio R et al. (2013) Novel frontiers in epilepsy treatments: preventing epileptogenesis by targeting inflammation. *Expert Rev Neurother* 13: 615-625

Mainardi P, Albano C. (2008) Is the antiepileptic effect of the ketogenic diet due to ketones? *Med Hypotheses* 70: 536-539



***La reale assistenza degli operatori sanitari durante la crisi epilettica convulsiva.  
Studio collaborativo #SorprenderEpilessia LICE Puglia***

*T. Martino<sup>1</sup>, A. Lalla<sup>1</sup>, E. Carapelle<sup>1</sup>, F.R. Consiglio<sup>1</sup>, G. Pustorino<sup>2</sup>, A.N. Polito<sup>2</sup>, A. La Neve<sup>3</sup>,  
T. Francavilla<sup>3</sup>, G. Boero<sup>4</sup>, G. Pontrelli<sup>4</sup>, S. Internò<sup>4</sup>, S. Patanè<sup>5</sup>, M. Germano<sup>6</sup>, L. La Selva<sup>7</sup>,  
V. Scirucchio<sup>7</sup>, V. Durante<sup>8</sup>, R. Scarpello<sup>8</sup>, M. Elia<sup>9</sup>, L.M. Specchio<sup>1</sup>, C. Avolio<sup>1</sup>, G. d'Orsi<sup>1</sup> per il gruppo  
collaborativo #SorprenderEpilessia LICE Puglia*

<sup>1</sup>Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

<sup>2</sup>S.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

<sup>3</sup>Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, U.O. Neurologia Universitaria "Amaducci", Bari

<sup>4</sup>S.C. Neurologia, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

<sup>5</sup>U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, ASL Lecce

<sup>6</sup>U.O.S. Neuropsichiatria infantile, I.R.C.C.S. Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

<sup>7</sup>Centro Epilessia ed Elettroencefalografia età evolutiva, Ospedale Fallacara, Triggiano

<sup>8</sup>S.C. Neurologia, Presidio Ospedaliero F. Ferrari, Casarano

<sup>9</sup>Ambulatorio di Neurologia Pediatrica, ASL Brindisi

Valutare l'assistenza degli operatori sanitari (OS) durante una crisi epilettica convulsiva (CEC).

Sulla base delle principali linee guida nazionali ed internazionali di assistenza alla CEC, è stato costruito un questionario strutturato autosomministrato di 24 domande, suddiviso in tre parti, che ha valutato 1) la modalità di assistenza nel corso di una CEC; 2) il comportamento clinico-terapeutico durante la fase post-critica; 3) cinque scenari clinici inerenti il trattamento farmacologico e la richiesta di ospedalizzazione. Il questionario è stato somministrato ad un campione costituito da 154 OS in ambiente ospedaliero (27 medici dell'emergenza, 59 altri medici, 55 infermieri, 13 altri), 148 pazienti/caregiver, 146 soggetti della popolazione generale non coinvolti dalla malattia, appaiati per sesso, età, scolarità. I confronti statistici sono stati eseguiti per mezzo del Fisher's exact test for count data.

Il 67% degli OS ritiene necessario posizionare una cannula di Guedel durante la CEC, il 51,9% mette qualcosa in bocca per evitare il morsus, il 61% somministra una benzodiazepina prima del termine della crisi (il 28% somministra una benzodiazepina anche nella fase post-critica). Il 66,8% degli OS chiama il 118 in caso di CEC, a fronte del 59,5% del gruppo dei pazienti/caregivers e del 49,3% della popolazione generale. Il 66,2% degli OS predispone il ricovero ospedaliero al termine di una CEC indipendentemente dalla storia clinica.

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



***Lesioni cerebellari possono determinare crisi epilettiche controlaterali: case reports e revisione della letteratura***

*M. Padroni, E. Cesnik, V. Govoni, S. Mazzoli, C. Ferri, D. Quartana, C. Monetti, E. Fallica*

*UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

L'implicazione del cervelletto nella genesi di crisi epilettiche è dibattuta. Descriviamo due casi clinici in cui lesioni cerebellari si sono associate a crisi epilettiche focali controlaterali.

Riportiamo i dati di un paziente di 68 anni, iperteso, accolto per improvvise disartria e dismetria agli arti di sinistra e quelli di un uomo di 45 anni, ricoverato per episodio critico generalizzato morfeico associato a privazione di sonno.

Nel primo caso alla TC encefalo evidenza di vasto ematoma cerebellare emisferico sinistro, sottoposto a evacuazione chirurgica. Ricovero in Rianimazione, avviata sedazione con Midazolam e Fentanest. Il giorno seguente comparsa di mioclonie diffuse per cui è stato effettuato EEG che ha evidenziato, in emisfero destro, un'attività epilettica continua caratterizzata da ampie onde puntute e complessi punta-onda lenta tendenti a diffondere controlateralmente. Veniva avviata pertanto terapia con fenitoina e propofol con risoluzione clinico-EEG dello stato epilettico. Nel secondo paziente gli EEG eseguiti nel tempo mostrano la persistenza di anomalie epilettiche a sede temporale destra. In anamnesi segnalato pregresso trauma cranico in età infantile, associato a breve perdita di coscienza, mai indagato prima. Alla RM encefalo evidenza di esito gliotico in sede cerebellare emisferica sinistra, in assenza di altre alterazioni parenchimali.

I due casi clinici osservati sembrano supportare dati della letteratura secondo cui lesioni cerebellari monolaterali possono causare crisi epilettiche focali a carico dell'emisfero cerebrale controlaterale. Tale condizione si verificherebbe per il venir meno delle influenze inibitorie GABAergiche delle cellule del Purkinje sulla corteccia (diaschisi cerebello-cerebrale crociata).

***Bibliografia***

*Vander T, Medvedovsky M, Herishanu Y. Epilepsia partialis continua possibly caused by cerebellar lesion. Cerebellum.*

*2004;3(2):126-128.*

*Rijkers K, Moers-Hornikx VM, Hemmes RJ, Aalbers MW, Temel Y, Vles JS, Hoogland G. Sustained Reduction of Cerebellar Activity in Experimental Epilepsy. Biomed Res Int. 2015;2015:718591.*



## ***Ruolo dello stress ossidativo e della neuroinfiammazione nell'epilettogenesi: nuovi target terapeutici nell'epilessia***

*G. Terrone<sup>1,2</sup>, A. Pauletti<sup>1</sup>, A. Pastore<sup>3</sup>, D.J. Antoine<sup>4</sup>, S. Balosso<sup>1</sup>, R. Pascente<sup>1</sup>, B.R. Villa<sup>1</sup>, T. Ravizza<sup>1</sup>, E. Del Giudice<sup>2</sup>, A. Vezzani<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Medicina Translazionale, Sezione di Pediatria Università Federico II di Napoli*

<sup>3</sup>*Unità di Metabolomica e Proteomica, IRCCS-Ospedale "Bambino Gesù", Roma*

<sup>4</sup>*MRC Centre for Drug Safety Science, Department of Molecular & Clinical Pharmacology, University of Liverpool, UK*

HMGB1 è una proteina nucleare che regola la trascrizione genica. Dopo insulti epilettogeni, HMGB1 trasloca dal nucleo al citoplasma e successivamente viene rilasciato nello spazio extracellulare. La sua attività biologica dipende dallo stato redox del tessuto: l'isoforma disulfide con un ponte disolfuro tra due specifiche cisteine ha proprietà proinfiammatorie ed ictogeniche.<sup>1,2</sup> Abbiamo studiato se lo stress ossidativo promuove la traslocazione ed ossidazione di HMGB1 durante l'epilettogenesi e se trattamenti antiossidanti, bloccando la formazione di HMGB1 disulfide, inibiscono l'epilettogenesi e le comorbidità cognitive.

Utilizzando un modello di epilessia sintomatica nel ratto adulto, abbiamo analizzato markers dello stress ossidativo (Nrf2, iNOS, Xct, GSSG/GSH), la traslocazione di HMGB1 e i livelli della isoforma disulfide durante l'epilettogenesi. Abbiamo studiato l'azione di due farmaci antiossidanti (N-acetil-cisteina e sulforafano) somministrati durante l'epilettogenesi sullo stress ossidativo, la traslocazione ed ossidazione di HMGB1, e il loro effetto terapeutico sulla comparsa e progressione delle crisi e sui deficit cognitivi.

Durante l'epilettogenesi abbiamo misurato un aumento dei marcatori di stress ossidativo, concomitante con la traslocazione di HMGB1 nel citoplasma degli astrociti; l'isoforma patologica disulfide aumenta sia nel cervello che nel sangue. Il trattamento antiossidante previene queste modificazioni molecolari, ritarda la comparsa delle crisi, ne blocca la progressione e risolve i deficit cognitivi.

Farmaci antiossidanti, già utilizzati in clinica, somministrati dopo un insulto epilettogeno modificano favorevolmente il decorso dell'epilessia ritardandone la comparsa e bloccando la progressione delle crisi e le comorbidità cognitive. L'effetto terapeutico è correlato con la prevenzione della formazione di HMGB1 disulfide.

### *Bibliografia*

*Andersson, U, Rauvala, H. Introduction: HMGB1 in inflammation and innate immunity. J Intern Med 2011;270:296-300.*

*Balosso S, Liu J, Bianchi ME, Vezzani A. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(12):1726-40.*





## ***Sindrome da Encefalopatia Anteriore Reversibile (ARES): una nuova entità neurologica?***

*A. Vogrig<sup>(1)</sup>, G. Pauletto<sup>(2)</sup>, C. Lettieri<sup>(2)</sup>, M. Fanzutti<sup>(3)</sup>, S. Monaco<sup>(1)</sup>, R. Eleopra<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Biomediche e del Movimento, Università di Verona*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine*

*<sup>(3)</sup>Clinica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine*

Descrivere le caratteristiche cliniche, radiologiche ed elettroencefalografiche di 3 pazienti ricoverati per esordio acuto di encefalopatia con associati deficit neurologici focali e quadro elettroencefalografico indicativo di disfunzione cerebrale prevalentemente anteriore, a completa risoluzione entro 48 ore.

Studio retrospettivo. Criteri di inclusione: 1) presenza di segni di encefalopatia ad esordio acuto (declino dello stato di coscienza, confusione mentale) con associati deficit neurologici focali (afasia, emisindrome sensitivo-motoria); 2) rallentamento prevalentemente anteriore all'EEG; 3) durata dei sintomi  $\leq 48$ h. Criteri di esclusione: 1) storia di emicrania/epilessia; 2) episodi attribuibili a stato emicranico<sup>1</sup>; 3) presenza di altre condizioni che possono giustificare il quadro clinico: sono stati esclusi eventi ischemici cerebrali, alterazioni tossico-metaboliche, quadri infettivi (PCR per HSV-1/HSV-2/VZV/CMV/EBV/Enterovirus/Borrelia negative), infiammatori/autoimmuni (anticorpi anti-NMDA/AMPA/GABA/LG1/CASPR2 negativi).

3 pazienti soddisfavano i criteri dello studio (2 femmine; età: 32, 20, 62 anni). I sintomi sono stati: afasia associata ad agitazione psicomotoria/allucinazioni visive in tutti i casi; in un caso, si sono associati sintomi sensitivi. È seguito recupero neurologico completo entro 48 ore. Una paziente ha avuto altri due episodi analoghi nell'arco di un mese con riscontro di pleiocitosi liquorale (quadro HaNDL-like). In un altro caso, l'encefalopatia ha fatto seguito ad un episodio simil-influenzale, con iper-proteinorrachia. La RM encefalo è risultata negativa in tutti i pazienti.

Descriviamo per la prima volta in letteratura una sindrome con encefalopatia transitoria prevalentemente anteriore, caratterizzata da severo rallentamento all'EEG e probabile genesi immuno-mediata.

### *Bibliografia*

*Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013 Jul;33(9):629-808.*



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*Neurofisiologia,  
Neuroimmagini*



## ***Alterazioni neuroradiologiche dopo stato di male o crisi epilettiche prolungate. Sono imputabili all'attività critica?***

*R. Buono<sup>(1)</sup>, M. Ferlisi<sup>(2)</sup>, G. Moretto<sup>(2)</sup>, T. Zanoni<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze, UOC Neurologia B e A., Ospedale Policlinico 'GB Rossi' e Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento ad attività Integrata di Neuroscienze, UOC Neurologia A., Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Negli ultimi anni, l'utilizzo in acuto della RM nei pazienti con stato di male e crisi prolungate ha portato all'individuazione di alterazioni neuroradiologiche peri-ictali, spesso transitorie. Non è chiaro se tali alterazioni rappresentino la conseguenza (edema indotto da meccanismi di eccitotossicità) delle crisi piuttosto che la causa.

Abbiamo rivisto la clinica, gli EEG e le RM di 8 pazienti ricoverati per crisi prolungate o stato di male e con alterazioni neuroradiologiche non chiaramente imputabili ad altre patologie se non all'attività critica stessa. La RM è stata eseguita entro 7 giorni dall'esordio.

Risultati: Le alterazioni neuroradiologiche riscontrate includevano aree di iperintensità nelle sequenze DWI e FLAIR, o solamente FLAIR, in varie sedi emisferiche corticali (uno o più lobi cerebrali; giro del cingolo bilateralmente) o ai nuclei della base (putamen o pulvinar bilateralmente). Un caso presentava necrosi corticale laminare. In 4/5 casi la RMN a distanza mostrava una regressione delle alterazioni.

Le crisi epilettiche e lo stato di male possono indurre alterazioni neuroradiologiche che riflettono la genesi e la via di propagazione della scarica critica. Non è chiaro se tali alterazioni siano semplicemente conseguenza delle crisi epilettiche prolungate o siano connessi all'eziologia.

Non è chiaro perché solo alcuni pazienti sviluppino queste alterazioni.

È stato ipotizzato che nelle crisi e stati di male sintomatici vi sia un'aumentata suscettibilità alle alterazioni neuroradiologiche crisi-indotte.

La comparazione delle neuroimmagini peri-ictali di pazienti epilettici noti versus pazienti con crisi o stato di male di nuova insorgenza potrebbe aiutare la comprensione di tali aspetti.

### *Bibliografia*

*A. Cianfoni, M. Caulo, A. Cerase et al. Seizures-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. European Journal of Radiology (2013) 82, 1964-1972.*

*A. Chatzikonstantinou, A. Gass, A. Forster et al. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. Epilepsy Research (2011) 97, 45-51*

*C. Di Bonaventura, F. Bonini, J. Fattouch et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with partial status epilepticus. Epilepsia (2009) 50 (Suppl.1), 45-52*



## ***Stato epilettico focale come manifestazione d'esordio di Cerebral Hyperperfusion Syndrome (CHS) post intervento di rivascolarizzazione carotidea sinistra***

*E. Cesnik<sup>(1)</sup>, E. Fallica<sup>(1)</sup>, M. Padroni<sup>(2)</sup>, C. Monetti<sup>(1)</sup>, N. Golfrè Andreasi<sup>(2)</sup>, E. Contaldi<sup>(2)</sup>, I. Casetta<sup>(2)</sup>, E. Granieri<sup>(2)</sup>, V. Govoni<sup>(2)</sup>, M. Borrelli<sup>(3)</sup>*

*<sup>(1)</sup>UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

*<sup>(2)</sup>UO Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

*<sup>(3)</sup>UO Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara*

La sindrome da iperperfusion cerebrale (CHS) rappresenta una complicanza non comune, tardiva, di interventi di rivascolarizzazione cerebrale. Presentiamo il caso di uno stato epilettico focale insorto a distanza di sette giorni da un intervento di tromboendarteriectomia (TEA) carotidea.

Donna di 74 anni con storia di cardiopatia fibrillante in terapia anticoagulante, ipertensione arteriosa e recentissimo intervento di TEA carotidea sinistra, ricoverata per prolungata perdita di coscienza associata a clonie all'emisoma di destra.

Effettua TC cerebrale urgente con mezzo di contrasto e studio angio-TC che mostra pervietà dei vasi carotidei, segnalata tuttavia una maggiore vascolarizzazione a carico di tutto l'emisfero di sinistra associata a lesione ipodensa in sede frontale omolaterale. Viene effettuato Elettroencefalogramma poligrafico che documenta un pattern compatibile con stato epilettico focale a origine fronto-centro-temporale sinistra, refrattario alle benzodiazepine. La paziente viene successivamente trattata con Fenitoina ev in bolo e successivo dosaggio di mantenimento di 400 mg nelle 24/h, con miglioramento del quadro clinico e una risoluzione dello stato epilettico all'EEG con permanenza di periodic lateralized epileptic discharges. Sono stati effettuati inoltre esami del liquor (negativa la ricerca virologica) e due RM cerebrali con mdc con conferma, alla prima indagine, di area di alterato segnale in sede frontale sinistra, non più presente al successivo controllo a distanza di tre settimane.

Il caso descritto sembra pertanto rappresentare la manifestazione clinica di CHS caratterizzata da evidenza neuroradiologica di ipervascolarizzazione dell'emisfero di sinistra associata a un'area di iperperfusion ictale, reversibile, indotta dalla disfunzione corticale correlata alla stessa CHS.

### *Bibliografia*

*Seong-il Oh, et al. Delayed Cerebral Hyperperfusion Syndrome Three Weeks after Carotid Artery Stenting Presenting as Status Epilepticus. J Korean Neurosurg Soc 56 (5) : 441-443, 2014*

*T. Morioka, et al. Electroencephalographic evaluation of cerebral hyperperfusion syndrome following superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis. Neurol Med Chir, 53, 388-395, 2013.*



## *Utilizzo della Risonanza Magnetica in epilessia: la percezione degli epilettologi italiani*

*C. Di Bonaventura<sup>(1)</sup>, P. Vitali<sup>(2)</sup>, A. Teggi<sup>(3)</sup>, A. Labate<sup>(4)</sup>, F. Villani<sup>(5)</sup>, G. Vatti<sup>(6)</sup>, P. Manganotti<sup>(7)</sup>, A. Citterio<sup>(8)</sup>, S. Meletti<sup>(3)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Clinica Neurologica, Università di Roma "La Sapienza", Roma*

*<sup>(2)</sup>Mondino Research Center, IRCCS Ist. Neurologico C. Mondino, Pavia*

*<sup>(3)</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>(4)</sup>UO di Neurologia, Università Magna Graecia di catanzaro, Catanzaro*

*<sup>(5)</sup>U.O. di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta, Milano*

*<sup>(6)</sup>UO Neurologia, Azienda Ospedaliera di Siena, Siena*

*<sup>(7)</sup>UO Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Trieste, Trieste*

*<sup>(8)</sup>UO Neuroradiologia-, , Azienda Ospedaliera Ca Granda, Niguarda, Milano*

Valutare l'utilizzo della RM nei centri LICE e l'opinione degli epilettologi italiani riguardo a questo tipo di esame.

Sono stati utilizzati due questionari che hanno valutato: (I) la qualità dell'imaging e (II) l'utilizzo di metodiche di RM "avanzate" nei centri LICE accreditati.

90 epilettologi hanno risposto al questionario I. La disponibilità di una neuroradiologia dedicata è stata indicata solo dal 60% dei rispondenti. Il giudizio medio sulla qualità degli esami è 7.1 (scala 1-10); il 30% degli esami sarebbero non-diagnostici (falsi negativi) e circa il 35% dei pazienti esegue RM ripetute, anche in un altro centro. 22 Centri LICE hanno partecipato al questionario II. Scanners a 3T sono disponibili nel 40% dei Centri. Tecniche di spettroscopia sono disponibili nel 77% dei Centri, di DTI nel 55%, di imaging morfometrico (VBM-cortical thickness) nel 30-41%. La disponibilità di metodiche di fMRI è risultata essere: 50% per mapping di linguaggio/aree motorie; 40% aree visive; 5% per memoria. Per la localizzazione della zona epilettogena la registrazione simultanea EEG-fMRI è disponibile nel 32% dei centri (18% PET; 5% SPECT). Non esistono protocolli standardizzati condivisi per l'acquisizione RM strutturale e funzionale.

Il questionario (I) ha documentato come la disponibilità di UO di neuroradiologia nel territorio nazionale potrebbe condizionare l'efficacia dello studio RM in epilessia. Il questionario (II) ha evidenziato un parziale utilizzo delle tecniche avanzate nei Centri accreditati LICE. E' auspicabile lo sviluppo di protocolli condivisi, con il coinvolgimento delle altre società scientifiche.



## *Atrofia ippocampale e crisi prolungate: descrizione di due casi clinici*

*C. Lunardon, G. Strigaro, C. Varrasi, R. Cantello*

*Dipartimento di medicina traslazionale, sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

Disfunzioni elettriche cerebrali, correlate ad attività epilettica prolungata, possono indurre alterazioni encefaliche sia funzionali transitorie (1) sia strutturali permanenti, soprattutto a carico dell'ippocampo. Descriviamo due pazienti in cui, in seguito a crisi prolungate seguite da periodi di benessere clinico, è stata documentata successiva atrofia del parenchima ippocampale.

Uomo di 56 anni. Ricovero nel settembre 2015 per crisi tonico-cloniche generalizzate subentranti, durate circa 5 ore. Alla RMN iperintensità DWI e FLAIR coinvolgente ippocampo, corteccia temporale ed insula destra. EEG con anomalie epilettiformi in sede temporale destra. Dopo un mese di benessere clinico EEG invariato e RMN con atrofia ippocampale destra. Donna di 57 anni. Ricovero nel novembre 2013 per stato di male elettroclinico sinistro, sintomatico di pregressa emorragia parietale sinistra. Alla RMN iperintensità DWI e FLAIR in ippocampo e paraippocampo sinistro. Dopo due anni in assenza di crisi, riscontro di atrofia ippocampale sinistra. All' EEG anomalie lente aguzze temporali bilaterali.

I reperti neuroradiologici hanno documentato una riduzione del trofismo ippocampale, anche a distanza di tempo, correlabile ad eventi critici prolungati.

L'ippocampo, come già evidenziato in modelli animali (2), è una struttura particolarmente suscettibile a sviluppare alterazioni del metabolismo energetico durante crisi epilettiche. Tali disfunzioni, possono determinare danni parenchimali permanenti. Ulteriori descrizioni consentiranno di comprenderne meglio la genesi, per sviluppare eventuali strategie neuroprotettive.

### *Bibliografia*

- 1. Cianfoni A. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. European Journal of Radiology 82 (2013) 1964-1972.*
- 2. Abdelmalik P. Increased Seizure Susceptibility of the Hippocampus Compared with the Neocortex of the Immature Mouse Brain in vitro. Epilepsia, 46(3): 356-366, 2005.*



## ***Utilizzo delle variabili EEG derivate nella valutazione delle crisi subentranti e dello stato epilettico nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva***

*S. Quadri<sup>1</sup>, B. Frigeni<sup>1</sup>, E. Venturelli<sup>1</sup>, C. Foresti<sup>1</sup>, F. Ferri<sup>2</sup>, R. Ceriani<sup>2</sup>, M.R. Rottoli<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*USC Neurologia - ASST Papa Giovanni XIII, Bergamo*

<sup>2</sup>*USS Anestesia e Rianimazione Neurochirurgica - ASST Papa Giovanni XIII, Bergamo*

Nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva il monitoraggio continuo EEG (cEEG) è la metodica da preferire per la diagnosi di crisi subentranti/ripetute o di stato epilettico e per la valutazione dell'efficacia terapeutica (1). Le metodiche EEG derivate (qEEG) forniscono una rappresentazione semplificata del segnale cEEG e dopo adeguato training, possono essere utilizzate dagli intensivisti per riconoscere le condizioni di crisi ripetute/stato epilettico e quindi valutare l'efficacia terapeutica (2,3).

È stato ideato un setting di monitoraggio composto da cEEG e da tre metodiche derivate: Density Spectral Array (DSA-derivazioni Fp1-T3 e T3 -O1 e Fp2-T4 e T4-O2), Cerebral Function Monitoring (CFM- derivazioni C3-C4) e Burst Suppression Ratio (BSR). È stata valutata la concordanza tra neurofisiologi nell'identificare mediante le variabili qEEG alcuni patterns tra cui crisi epilettiche/stato epilettico; i colleghi intensivisti sono stati sottoposti ad un training per il riconoscimento di tali patterns. Le crisi/stato epilettico sono state diagnosticate mediante cEEG dal neurofisiologo e l'intensivista è stato addestrato a riconoscere dalle variabili qEEG l'eventuale recidiva crisi/stato epilettico dopo terapia.

Sono stati monitorati con questo setting 5 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con diagnosi all'ingresso di crisi subentranti/stato epilettico non responsivi a terapia antiepilettica e sottoposti quindi ad anestesia generale. Gli intensivisti hanno valutato autonomamente mediante monitoraggio qEEG la non recidiva di crisi/ripresa stato epilettico durante sedazione e alla progressiva successiva sospensione della sedazione.

L'analisi dei dati cEEG ha dimostrato una corretta interpretazione delle variabili qEEG da parte degli intensivisti che sono stati in grado di valutare il mantenimento dell'efficacia terapeutica.

### *Bibliografia*

- 1. Le Roux P. et al: Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical care; Intensive Care Med 2014*
- 2. Foreman and Claassen: Quantitative EEG for the detection of brain ischemia; Critical Care 2012*
- 3. Lesser RP: Epilepsy: Does continuous EEG monitoring improve seizure control?; Nat Rev Neurol 2009*



***Studio della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in corso di episodi psicogeni non epilettici: confronto tra pazienti epilettici e non epilettici***

*G. Ricciardo Rizzo<sup>(1)</sup>, F. Izzì<sup>(1)</sup>, F. Placidi<sup>(1)</sup>, A. Marchi<sup>(1)</sup>, C. Liguori<sup>(1)</sup>, D. Andrea<sup>(2)</sup>, M.G. Guerrisi<sup>(2)</sup>, N.B. Mercuri<sup>(1)</sup>, N. Toschi<sup>(2)</sup>, A. Romigi<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, UOC Neurofisiopatologia, Centro del sonno, Università di Roma Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma*

*<sup>(2)</sup>Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Fisica Medica, Università di Roma Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma*

La recente applicazione della metodica HRV allo studio di PNES, indaga le modificazioni del sistema autonomico in corso di tali eventi e la loro potenziale specificità<sup>1-2</sup>. Intendiamo esplorare i parametri di HRV durante la fase basale, precritica, critica e post-critica di un evento psicogeno non epilettico, in una popolazione di pazienti con diagnosi di PNES e nei due sottogruppi PNES puri vs PNES con epilessia. Dalle registrazioni video-EEG/ECG effettuate a riposo, in veglia, in posizione supina su 22 pazienti affetti da PNES (11 epilettici, 11 non epilettici) sono state estratte le tracce ECG, selezionate quattro fasi in relazione all'onset di PNES (basale, precritica, critica, post-critica), analizzati i parametri HRV nel dominio del tempo e della frequenza: low frequency (LF), high frequency (HF), deviazione standard intervalli normale-normale (NN-SDNN), radice quadrata della media della somma dei quadrati della differenze tra intervalli NN adiacenti (RMSSD). Indice Cardiovagale (CVI), Indice Cardiosimpatico (CSI), Entropia approssimata (ApEn) sono stati calcolati.

I parametri HRV nella popolazione intera mostrano aumento significativo degli indici di attivazione simpatica (LF, LF/HF, CVI) in fase precritica e critica, dei parametri di attivazione parasimpatica (HF, CVI, RMSSD) in fase post-critica. La componente LF risulta significativamente più elevata nel gruppo PNES puri vs PNES epilettici in tutte le fasi esaminate (massima tendenza in fase critica). Il riscontro di un "overdrive" simpatico prima e durante PNES, e di ipertono parasimpatico nella fase successiva, suggerisce la presenza di un probabile pattern autonomico PNES-specifico sia in pazienti epilettici che non epilettici.

***Bibliografia***

*Ponnusamy, A., Marques, J.L.B., Reuber, M., 2011. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: Potential and limitations. *Epilepsy & Behavior* 22, 685 - 691.*

*Ponnusamy, A., Marques, J.L.B., Reuber, M., 2012a. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures: Heart Rate Variability in Epileptic and Nonepileptic Seizures. *Epilepsia* 53, 1314 - 1321.*





## ***L'utilità diagnostica della 3D-ESI analizzando il Rotating dipole ed il Moving dipole nella valutazione prechirurgica dei pazienti pediatrici con RM negativa ed epilessia dovuta a Displasia Corticale***

A. Russo<sup>(1)</sup>, M. Lallas<sup>(2)</sup>, P. Jayakar<sup>(2)</sup>, I. Miller<sup>(2)</sup>, A. Hyslop<sup>(2)</sup>, C. Dunoyer<sup>(2)</sup>, T. Resnick<sup>(2)</sup>, G. Gobbi<sup>(1)</sup>, M. Duchowny<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>IRCCS - Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>(2)</sup>Department of Neurology and Comprehensive Epilepsy Program, Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, USA

Questo studio analizza se la combinazione delle soluzioni Rotating Dipole (RD) e Moving Dipole (MD) incrementano il potere localizzante della 3D-EEG source imaging (3D-ESI) nei pazienti pediatrici con RM negativa ed epilessia dovuta a Displasia Corticale Focale (FDC).

Abbiamo selezionato retrospettivamente 14 pazienti con RM negativa e FDC. I pazienti avevano un'età <18 anni al tempo della chirurgia ed un follow-up >1 anno. I modelli RD e MD sono stati costruiti per ogni punta/sharp wave intercritica ed è stato determinato se ogni algoritmo inverso era localizzato all'interno della cavità di resezione chirurgica (SRC). Abbiamo anche comparato i risultati della 3D-ESI con quelli PET e Ictal-SPECT. La resezione chirurgica è stata condotta primariamente su dati elettroencefalografici, mentre 3D-ESI, PET ed Ictal-SPECT sono state utilizzate come indagini aggiuntive.

L'analisi RD ha rivelato un'alta concordanza con la SRC (78.6%), soprattutto nei pazienti sottoposti a resezione temporale (100.0%), ed una capacità di localizzazione superiore alla PET e all'Ictal-SPECT, con la più alta correlazione nei pazienti FDC-I e nelle resezioni temporali. Inoltre, l'analisi RD è stata superiore all'Ictal-SPECT nei pazienti FCD-II ed alla PET nelle resezioni extratemporali. I risultati RD ed MD erano comparabili, ma nel 18.2% con RD localizzante la soluzione MD lo era solo parzialmente; questi casi erano tutti FCD-I. 3D-ESI ha mostrato un outcome chirurgico superiore alla PET ed all'Ictal-SPECT, soprattutto quando le soluzioni RD-MD erano analizzate insieme.

La 3D-ESI basata sulla combinazione delle soluzioni RD-MD migliora l'accuratezza chirurgica nei pazienti con FCD e RM negativa.

### ***Bibliografia***

1. Russo A, Jayakar P, Lallas M, Miller I, et al. The diagnostic utility of 3D electroencephalography source imaging in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2016 57(1):24-31.
2. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI, Wissmeyer M, Michel CM, Seeck M. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia*. 2010 51(4):583-591.
3. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011 134(10): 2887-2897.



## ***Epilessia e Sclerosi Tuberosa: studio elettroclinico mediante video-EEG di 51 pazienti***

*M.N. Savini<sup>(1)</sup>, A. Mingarelli<sup>(1)</sup>, A. Vignoli<sup>(1)</sup>, F. La Briola<sup>(1)</sup>, V. Chiesa<sup>(1)</sup>, A. Peron<sup>(1)</sup>, R. Mai<sup>(2)</sup>, L. Tassi<sup>(2)</sup>, M. Mastrangelo<sup>(3)</sup>, M.P. Canevini<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Centro per l'Epilessia - Neuropsichiatria Infantile, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano*

*<sup>(2)</sup>Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

*<sup>(3)</sup>Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale "V. Buzzi", AO ICP, Milano*

La Sclerosi Tuberosa (ST) è una patologia multisistemica ad ereditarietà autosomica dominante ed espressività clinica variabile. L'Epilessia è la manifestazione neurologica più frequente, presente in circa l'80-90 % dei pazienti. I fenotipi elettroclinici associati sono ad oggi scarsamente descritti. Abbiamo analizzato le registrazioni Video-EEG critiche in una ampia casistica di pazienti.

Sono state analizzate le caratteristiche elettrocliniche degli episodi critici video-registrati in 51 pazienti con epilessia sintomatica legata a ST.

L'età media di esordio dell'epilessia è di 22.55 mesi (1 giorno – 16 anni). L'esordio delle crisi si è verificato nel primo anno di vita in 36/51 pazienti (70%), in 10 di questi durante il periodo neonatale. 33 pazienti hanno manifestato spasmi epilettici, in 5 pazienti l'esordio degli spasmi è stato tardivo (>2 anni). Abbiamo identificato 4 gruppi principali: pazienti con epilessia focale (18/51), con spasmi epilettici e crisi focali (17/51), unicamente con spasmi epilettici farmacoresistenti (2/51) e con un'evoluzione tipo Lennox-Gastaut (14/51). In 42/51 pazienti sono state registrate crisi focali, in 9/51 spasmi epilettici, in 4/51 crisi toniche, in 2/51 assenze atipiche, in 2/51 crisi miocloniche, e in 1/51 crisi atoniche. In 10 pazienti sono state registrate crisi polimorfe.

Le crisi focali senza generalizzazione sono il tipo di crisi più frequente, con focalità variabile, ma con un coinvolgimento predominante delle regioni fronto-temporali. I dati ottenuti hanno evidenziato la presenza di crisi a minima durante il periodo neonatale. Gli spasmi epilettici, in particolare ad esordio tardivo, sono spesso asimmetrici e associati a manifestazioni cliniche focali.



*Deficit di inibizione interemisferica nelle epilessie focali*

*G. Strigaro, E. Matino, C. Pizzamiglio, G. Tondo, L. Falletta, P. Barbero, C. Varrasi, R. Cantello*

*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Le sindromi epilettiche possono distinguersi in focali e generalizzate, a seconda che le crisi abbiano origine da un'area ben localizzata dell'encefalo oppure coinvolgano circuiti rappresentati bilateralmente fin dall'esordio. Il corpo calloso è il substrato anatomico per la diffusione interemisferica della scarica epilettica. Abbiamo utilizzato la stimolazione magnetica transcranica (TMS) per studiare il ruolo fisiologico del corpo calloso nei pazienti con epilessia focale (EF) ed epilessia generalizzata (EG) confrontati con un gruppo di soggetti sani.

16 pazienti con EF sono stati paragonati a 17 pazienti con EG e 17 soggetti sani. E' stata studiata l'inibizione interemisferica (IHI) mediante TMS con il "doppio coil": un primo stimolo condizionante (SC) applicato sull'area della mano della corteccia motoria di un emisfero seguito, a vari intervalli interstimolo (ISI, 10 e 50 ms), da un secondo stimolo (ST) sull'area omologa dell'emisfero controlaterale per ottenere un potenziale evocato motorio (PEM) di circa 1 mV nel muscolo FDI. Le ampiezze normalizzate dei PEM condizionati sono state analizzate mediante ANOVA.

Nei soggetti sani e nei pazienti con EG, lo SC determina una modulazione di tipo inibitorio dell'eccitabilità della corteccia motoria controlaterale agli ISI di 10 e 50 ms ( $p < 0.05$ ). Nei pazienti con EF, invece, l'inibizione è significativamente ridotta ad ogni intervallo ( $p < 0.05$ ).

Nei pazienti con EF, l'alterazione della normale IHI potrebbe essere responsabile della diffusione della scarica epilettica da un emisfero all'altro, favorendo così l'eventuale secondaria generalizzazione delle crisi epilettiche.



***Ruolo della RM e dell'EEG nella diagnosi differenziale tra stato epilettico, encefalite e Creutzfeldt-Jakob disease, in presenza di proteina 14-3-3***

*P. Vitali<sup>(1)</sup>, E. Tartara<sup>(2)</sup>, A. Persico<sup>(3)</sup>, E. Candeloro<sup>(3)</sup>, F. Moschiano<sup>(4)</sup>, G. Micieli<sup>(3)</sup>, C.A. Galimberti<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Brain MRI 3T Mondino Research Center, IRCCS Ist.Neurologico C. Mondino*

*<sup>(2)</sup>Centro Epilessia, IRCCS Ist.Neurologico C.Mondino, Pavia*

*<sup>(3)</sup>Stroke Unit e Neurologia Speciale d'Urgenza, IRCCS Ist.Neurologico C. Mondino, Pavia*

*<sup>(4)</sup>Neurologia, AO "Dei Colli"- A.O.R.N. Monaldi - Cotugno - CTO, Napoli*

Lo stato epilettico in un paziente con deterioramento cognitivo può essere espressione di lesioni focali, encefaliti, esordio di Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), forme avanzate di demenze degenerative.

Una donna di 77 anni con un disturbo cognitivo inaggravante in sei mesi fino al mutacismo, presentava un episodio di deviazione del capo e degli occhi verso sinistra e clonie agli arti di destra. EEG: attività non organizzata, areagente, con asimmetria emisferica; onde lente polifasiche, talora con componenti di punta-polipunta o sharp wave associate, ripetitive in modo quasi-periodico con lateralizzazione sinistra, e incostante corrispettivo clinico di fenomeni motori focali. Iniziava Levetiracetam, evoluzione in pochi giorni con netta lateralizzazione a sinistra delle anomalie descritte. RM: cortical ribboning biemisferico (DWI), iperintensità (FLAIR) pulvinar e ippocampo sin, edema vasogenico sottocorticale soprattutto precentrale. Esame liquorale: elevati valori di proteina Tau e presenza di proteina 14.3.3. Dopo un mese: assenza di anomalie epilettiformi o quasi-periodiche all'EEG, scomparsa delle alterazioni corticali e sottocorticali alla RM, riduzione dei valori di proteina Tau e assenza di proteina 14.3.3. A un anno di distanza, persiste severo decadimento cognitivo.

Il quadro RM della CJD è patognomonico, con iperintensità DWI cortico-striatale (1). Simili alterazioni DWI corticali sono visibili nello stato epilettico (2), ma spesso si associano edema vasogenico sottocorticale, ed alterazioni di ippocampo, pulvinar, splenio.

In questa paziente l'esame autoptico potrà escludere la CJD, ma le alterazioni transitorie di RM, EEG e liquorali erano verosimilmente espressione di stato epilettico in fase precoce di demenza degenerativa.

***Bibliografia***

*1. Vitali P1, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. Neurology. 2011 May 17;76(20):1711-9.*

*2. Di Bonaventura C1, Bonini F, Fattouch J, Mari F, Petrucci S, Carni M, Tinelli E, Pantano P, Bastianello S, Maraviglia B, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo AT. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with partial status epilepticus. Epilepsia. 2009 Jan;50 Suppl 1:45-52.*



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*Aspetti diagnostici e  
terapeutici dell'epilessia*



## *Epilessia o disturbo comportamentale in sonno REM, questo è il problema*

*D. Arnaldi<sup>(1)</sup>, F. Famà<sup>(2)</sup>, F. Nobili<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Clinica Neurologica (DINOEMI), Università di Genova, Genova*

*<sup>(2)</sup>Clinica Neurologica (DINOEMI), Università di Genova- IRCCS AOU San Martino-IST, Genova*

Le parasonnie, ed in particolare il disturbo comportamentale in sonno REM (RBD), possono coesistere con l'epilessia, specialmente nei pazienti anziani<sup>1,2</sup>. I soggetti con RBD possono inoltre presentare anomalie EEG epilettiformi<sup>3</sup>, ponendo il rischio di incorretta diagnosi.

Tre pazienti sono stati valutati per pregresse crisi motorie in sonno presso l'ambulatorio dedicato ai disturbi del sonno ed all'epilessia mediante visita clinica, EEG in riposo psicosensoriale e video-polisonnografia assistita notturna (EEG 19 canali, EOG, EMG sottomentoniero e monitoraggio cardiorespiratorio).

I tre pazienti (una donna di 74 anni e due uomini di 73 e 77 anni) avevano presentato anni prima (20, 3 e 6 anni, rispettivamente), un episodio motorio parossistico in sonno per il quale furono valutati in pronto soccorso. Durante la valutazione neurologica dell'epoca, venivano riferiti altri episodi motori in sonno, senza contenuto onirico di aggressività, per cui veniva instaurata terapia antiepilettica. Negli anni seguenti, gli episodi in sonno continuavano a manifestarsi con frequenza e caratteristiche variabili, nonostante la terapia. Durante la valutazione attuale, la 'Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias Scale', il 'Mayo sleep questionnaire' e la visita clinica suggerivano una diagnosi di RBD, confermata mediante video-polisonnografia. L'EEG in veglia ed in sonno mostrava anomalie lente, senza chiara morfologia epilettiforme. La terapia antiepilettica è stata gradualmente sospesa ed è stato iniziato trattamento con melatonina, con buon controllo degli episodi in tutti i pazienti.

Episodi motori parossistici in sonno, anche in assenza di contenuto onirico di aggressività, possono configurare un RBD e sono a rischio di incorretta diagnosi clinica.

### *Bibliografia*

- 1. Manni R et al. REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. Epilepsia 2006;47 Suppl 5:78-81.*
- 2. Manni R et al. REM sleep behaviour disorder in elderly subjects with epilepsy: frequency and clinical aspects of the comorbidity. Epilepsy research 2007;77:128-133.*
- 3. Manni R et al. Interictal, potentially misleading, epileptiform EEG abnormalities in REM sleep behavior disorder. Sleep 2006;29:934-937.*



***Lo studio ROME: efficacia, tollerabilità ed effetto sulla qualità della vita di eslicarbazepina acetato (ESL) come terapia aggiuntiva per gli adulti con crisi epilettiche parziali***

G. Assenza<sup>(1)</sup>, O. Mecarelli<sup>(2)</sup>, F. Assenza<sup>(1)</sup>, M. Tombini<sup>(1)</sup>, V. Di Lazzaro<sup>(1)</sup>, P. Pulitano<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>UOC Neurologia, Università Campus Biomedico di Roma, Roma

<sup>(2)</sup>UOC Neurofisiopatologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico Umberto 1°, Università La Sapienza, Roma

Eslicarbazepina acetato (ESL) è una terapia aggiuntiva efficace per persone con crisi parziali farmaco-resistenti (PCPFR)

Confermare efficacia e tollerabilità ESL in PCPFR e i benefici sulla qualità di vita.

Abbiamo valutato retrospettivamente 50 PCPFR (48±14 anni, (23 maschi, 46%) trattati con ESL per ≥2mesi come terapia aggiuntiva, la frequenza delle crisi, adesione alla terapia, ADR/SADR, antiepilettici concomitanti e le scale Stanford Sleepiness Scale(SSS) e Epworth Sleepiness Scale(ESS), QOLIE-31 e Beck Depression Inventory (BDI) scale, al basale e dopo ≥2 mesi di ESL.

Prima di ESL, i nostri pazienti avevano 17±13 anni di storia di epilessia e avevano assunto 3±1farmaci prima di ESL. Al termine del follow-up (96±28 giorni di ESL) ESL ha ridotto la frequenza delle crisi di ≥50% a 60% di loro, con il 31% liberi da crisi. 10% ha avuto una riduzione delle crisi≤50% e il 29% non ha avuto alcun cambiamento. 15 ADR (6 vertigini e 4 iponatriemia) e di questi 12 hanno interrotto ESL; 2 SADR (iponatriemia sintomatica). Tasso di ritenzione 74%. ESL ha ridotto il numero di farmaci concomitanti (1,5±0,7; Chi<sup>2</sup>=9.52,df3,sig.0.23), sonnolenza (SSS:3,2±1,8 al basale,2,5±1,6 dopo ESL,p=0,031;ESS:6,2±3,5 al basale, 4,0±3,5 dopo ESL, p=0,0000 mila due) e migliorato QOLIE-31 (49,4±17,8 al basale, 62,6±16,0 dopo ESL;p=0,000002) e l'umore (13,7±9,2 basale, 6,1±7,1 dopo ESL; p=0,000012), con una normalizzazione dei BDI nel 90% dei pazienti depressi.

In conclusione, dati di "vita reale" suggeriscono che ESL è un farmaco efficace e sicuro come terapia aggiuntiva nei PrPOS. L'efficacia ESL traduce in un miglioramento della qualità globale e dei disturbi dell'umore.



## ***La Lacosamide in pazienti con epilessia del lobo temporale: uno studio aperto osservazionale multicentrico***

*G. Borzì<sup>(1)</sup>, G. Di Gennaro<sup>(2)</sup>, F.C. Schmitt<sup>(3)</sup>, A. D'Aniello<sup>(2)</sup>, L. Mumoli<sup>(1)</sup>, L. Zummo<sup>(4)</sup>, O. Daniele<sup>(4)</sup>, A. Gambardella<sup>(1)</sup>, A. Labate<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Università "Magna Graecia", U.O. di Neurologia, Policlinico Mater Domini, Catanzaro*

*<sup>(2)</sup>IRCSS, Neuromed, Pozzilli*

*<sup>(3)</sup>Otto-von-Guericke-University, Department of Neurology, Magdeburg, Germania*

*<sup>(4)</sup>Università di Palermo, Dipartimento di Scienze della Salute, Palermo*

Attraverso uno studio osservazionale aperto e multicentrico abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità della lacosamide (LCM) come add-on o come successiva monoterapia in pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT). 100 pazienti (età media  $43.4 \pm 12.53$ ; 57 donne) con ELT non lesionale ed ELT con sclerosi dell'ippocampo (SI) che non rispondevano al primo farmaco sono stati arruolati da vari centri per l'epilessia (Università di Catanzaro, Università di Palermo, IRCSS Neuromed Pozzilli, Università Otto-von-Guericke-University di Magdeburg, Germania). I pazienti hanno ricevuto LCM come add-on. Sono stati monitorati il cambio di frequenza delle crisi e la presenza di effetti collaterali per un periodo di almeno 6 mesi dall'introduzione della LCM.

14 pazienti sono usciti dallo studio perché affetti da ELT lesionale. I pazienti hanno ricevuto LCM alla dose di 200-400 mg al giorno. 58 pazienti hanno ridotto la frequenza delle crisi dopo l'inizio della terapia con LCM, 45 classificati come responsivi (12 liberi da crisi, 33 con una riduzione delle crisi > del 50%). Inoltre, cinque pazienti dopo una libertà da crisi superiore ad 1 anno sono sottoposti a monoterapia con LCM e sono rimasti liberi da crisi al follow-up (6-48 mesi).

I risultati di questo studio multicentrico suggeriscono che ad una dose compresa tra 200 e 400 mg al giorno riduce la frequenza delle crisi in pazienti adulti affetti da ELT farmacoresistente nonostante la presenza di SI alla risonanza. Quindi la LCM potrebbe essere presa in considerazione come primo add-on per questi pazienti.

### *Bibliografia*

*Zadeh WW, Escartin A, Byrnes W, Tennigkeit F, Borghs S, Li T, Dedeken P, De Backer M; SP0954 Study Group. Efficacy and safety of Lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. *Seizure*. 2015 Sep;31:72-9.*

*Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroja T, Bonet M, Santafé C. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: Results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy & Behavior* 23 2012 298-304.*

*Villanueva V, López FJ, Serratosa JM, González-Giraldez B, Campos D, Molins A, Rodríguez Uranga J, Mauri JA, Salas-Puig J, Toledo M, Sánchez-Alvarez JC, Moreno A, Serrano-Castro PJ, Saiz-Diaz RA, González de la Aleja J, de la Peña P, Asensio M. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy & Behavior* 29 2013 349-356*





## **Registro Nazionale della Sindrome di Dravet e altre Sindromi correlate a Mutazione dei Gene SCN1A e PCDH19**

*B. Dalla Bernardina<sup>1</sup>, F. Bianchi<sup>2</sup>, I. Brambilla<sup>3</sup> in rappresentanza di RESIDRAS\**

<sup>1</sup>Dipartimento Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università di Verona

<sup>2</sup>Fondazione toscana "G. Monasterio", CNR – Regione Toscana, Pisa

<sup>3</sup>Associazione Dravet Italia Onlus

\*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile AOU Integrata di Verona; Neurologia Pediatrica AOU Meyer (Firenze); U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile Ist. Neurologico C. Besta (Milano); U.O. di Neuropsichiatria Infantile IRCCS Stella Maris (Pisa); U.O. di Pediatria Università degli Studi di Padova  
U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Policlinico Gemelli (Roma); IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma); Fondazione IRCCS C. Mondino Unità complessa di NPI, Dipartimento Brain and Behavioral Sciences (Pavia); IRCCS "E. Medea" - Unità di Neurofisiologia ed Epilessia - Neuropsichiatria infantile (Conegliano); IRCCS "E. Medea" - Unità di Neurofisiologia ed Epilessia - Neuropsichiatria infantile (Bosisio Parini); Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia - Presidio Ospedale dei Bambini - Neuropsichiatria Infantile e A. (Brescia); Azienda Ospedaliera San Paolo - Neuropsichiatria Infantile - Centro Regionale Epilessia (Milano)

La Sindrome di Dravet (SD) e l'epilessia correlata ad alterazione del gene PCDH19, sono patologie rare, caratterizzate da grande variabilità del fenotipo/evoluzione elettro-clinica in assenza di significative correlazioni con il genotipo. Solo la raccolta in un Registro Nazionale<sup>1</sup> dei dati di un numero elevato di pazienti potrà consentire di migliorarne la conoscenza ed il trattamento.

Sei Centri Clinici Pilota, con il contributo di Dravet Italia Onlus e CNR Pisa, hanno realizzato un Registro, attualmente già utilizzato da 12 centri\*, (altri 9 in via di accreditamento), finalizzato alla raccolta dei dati clinici, in un database elettronico che consente l'inserimento dei dati raccolti e l'implementazione dei follow-up. Sono previsti 10 domini, ciascuno composto da diverse variabili. Dati anagrafici, genetici, Anamnesi familiare, personale; Crisi all'esordio e al Follow-up; Follow-up neurologico; Terapia; Eventi avversi; EEG. Per i pazienti di cui non sono disponibili dati raccolti prospetticamente, è stata creata una scheda "storica" in cui inserire sinteticamente le informazioni cliniche fondamentali.

Attualmente sono inseriti 188 soggetti: 112 Casi con SD (54M, 105 SCN1A+); 54 con altre epilessie SCN1A-correlate (25 M) di cui 42 GEFS+, 5 epilessia parziale, 7 altre epilessie; 22 soggetti con mutazione PCDH19.

In base ai dati epidemiologici esistenti<sup>2</sup> il campione di SD rappresenterebbe circa il 10% degli affetti attesi in Italia. Si conferma l'elevata quota di forme diverse di epilessia con alterazione SCN1A. L'analisi preliminare consente di confermare il buon funzionamento del Registro e la sua potenziale evoluzione in una piattaforma Europea.

### *Bibliografia*

1. EUCERD Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection 5 June 2013

Bayat, A., Hjalgrim, H. and Møller, R. S. (2015), The incidence of SCN1A-related Dravet syndrome in Denmark is 1:22,000: A population-based study from 2004 to 2009. *Epilepsia*, 56: e36–e39.



***Efficacia e tollerabilità di Perampanel in pazienti con epilessia sintomatica farmacoresistente. Analisi retrospettiva***

*M.R. D'Argenio, P. Mansi, M. Feleppa*

*Azienda Ospedaliera, G. Rummo, Benevento*

Perampanel è indicato nelle crisi parziali con o senza generalizzazione e per le crisi tonico clonico generalizzate primarie. Rappresenta l'unico farmaco antiepilettico (AED) che agisce in modo selettivo, non competitivo, sui recettori AMPA, i quali svolgono un ruolo essenziale nell'esordio e nella propagazione delle crisi.

Valutare l'efficacia di perampanel in termini di responder rate  $\geq 50\%$  e tollerabilità in pazienti con epilessia sintomatica farmacoresistente.

Con un follow up di 6 mesi sono stati valutati 8 pazienti (4 femmine e 4 maschi con età media 37,7 anni; 4 encefalopatia neonatale, 2 ipossia neonatale, 1 angioma cavernoso parietale) trattati con perampanel in add on a 2 o 3 AEDs. Dopo 6 mesi 6 pazienti assumevano 8 mg e 2 pazienti 6 mg di perampanel con titolazione ogni 2 settimane.

Per tutta la durata del follow up su 8 pazienti, 6 (75%) hanno riportato la scomparsa totale delle crisi generalizzate e sono risultati responder  $\geq 50\%$  per le crisi parziali complesse a 8 mg o 6 mg. 1 paziente (12,5%) ha sospeso la terapia per mancanza di efficacia. Dopo 3 mesi 6 pazienti hanno ridotto il numero di AEDs e 2 pazienti hanno ridotto il dosaggio di almeno un AED. L'evento avverso più osservato è stato l'irritabilità in 2 (25%) pazienti, ma non ha causato la sospensione del trattamento. In un paziente è stato necessario ridurre il dosaggio a 6mg per risolvere l'eccessiva irritabilità.

Perampanel si è dimostrato efficace e ben tollerato in pazienti con epilessia focale sintomatica farmacoresistente.



***Eslicarbazepina acetato in pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente: analisi di efficacia e tollerabilità***

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

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

Eslicarbazepina acetato è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

Efficacia e tollerabilità dell'eslicarbazepina acetato nel trattamento dell'epilessia focale farmaco-resistente con o senza secondaria generalizzazione.

Abbiamo valutato 19 pazienti affetti da epilessia parziale farmaco-resistente. Alla visita basale sono stati registrati i dati clinici, strumentali e di laboratorio. Eslicarbazepina è stata somministrata alla dose iniziale di 400 mg/die, e titolata a 800 mg o 1200mg. Al basale ed a 3 e a 6 mesi sono state registrate la frequenza delle crisi epilettiche e la presenza di eventuali eventi avversi. Sono considerati responder alla terapia i pazienti con una riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza delle crisi.

Sono risultati eleggibili 19 pazienti (10 femmine e 9 maschi) di età media 45 anni con epilessia focale farmaco-resistente da oltre 9 anni, in terapia con 2-4 AEDs. In 8 pazienti il dosaggio dell'ESL è rimasto 800 mg ed in 7 1200mg. 15 pazienti hanno completato lo studio (retention rate: 78%), 4 (21%) hanno interrotto il trattamento. Dopo 6 mesi sono risultati responder 12 (63%), di cui 7 (58%) al dosaggio di 1200 mg e 5 (41%) a 800 mg. Il 25 % dei pazienti responder era libero da crisi dopo 6 mesi. Non sono stati registrati eventi avversi significativi.

Eslicarbazepina acetato si è confermato un farmaco efficace e ben tollerato nella terapia delle crisi epilettiche focali.



***Stato di male epilettico associato a ipercalcemia iatrogena regredito dopo correzione dello squilibrio elettrolitico***

*A. D'Elia, N. Manfredi, C. Liguori, F. Izzì, A. Pisani, N.B. Mercuri, F. Placidi*

*Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Le alterazioni dell'omeostasi del calcio, influenzando l'eccitabilità neuronale, giocano un ruolo essenziale nella patogenesi dell'epilessia, che può presentarsi sotto forma di crisi focali e generalizzate<sup>1</sup>. Raramente sono stati descritti quadri di stato di male epilettico associati ad ipercalcemia, essendo più comunemente documentata l'occorrenza di tale emergenza neurologica negli stati di ipocalcemia.

Descriviamo un caso di stato di male epilettico insorto in paziente con ipercalcemia iatrogena post-paratiroidectomia.

Donna di 83 anni veniva sottoposta ad intervento di paratiroidectomia inferiore sinistra ed emitiroidectomia da iperparatiroidismo primario. Alla dimissione per ipocalcemia veniva impostata terapia con calcio per os 1.5 g/die e calcitriolo. Qualche giorno dopo, mentre si recava presso il nostro Policlinico per il follow-up chirurgico presentava episodio di perdita di coscienza con caduta a terra e ferita lacero-contusa temporale destra. Condotta in PS appariva soporosa, scarsamente responsiva a stimolo doloroso (GCS 6). TC cranio mostrava falda di ESA in sede fronto-temporo-parietale destra e temporo-parieto-occipitale sinistra con focolaio ematico intraparenchimale temporale destro, soluzioni di continuità della teca cranica, pneumo-encefalo. Gli esami ematici mostravano calcio 14.9 mg/dl, magnesio 1.11 mg/dl, creatinina 1.8 mg/dl. L'EEG documentava anomalie lento-parossistiche ad andamento subcontinuo ed espressione generalizzata, anche se talora meglio evidenti sulle regioni fronto-centro-temporali bilaterali con prevalenza destra. Tale quadro EEG era compatibile con stato di male epilettico non convulsivo ad espressione generalizzata. Per la correzione dell'ipercalcemia veniva praticata terapia infusionale ev. con soluzione salina al 9% 1500 cc/die, sol. glucosata al 5% 500 cc, furosemide 80 mg/die, metilprednisolone 60 mg/die. A circa 36 ore dall'introduzione della terapia, il calcio ematico risultava uguale a 9.8 mg/dl; eseguiva EEG di controllo mostrante netto miglioramento rispetto al precedente, con persistenza nelle medesime regioni sopra descritte di anomalie lente frammiste a sporadici grafoelementi parossistici.

Il caso clinico da noi descritto dimostra come la correzione della calcemia sia risultata essere una terapia efficace per la risoluzione delle crisi epilettiche. Quindi, in casi di ipercalcemia, il precoce inquadramento diagnostico seguito da misure terapeutiche mirate alla correzione dello squilibrio elettrolitico può determinare la risoluzione degli episodi critici, anche in assenza di specifica terapia antiepilettica.

*Bibliografia*

*Neuropsychiatric presentation of hypercalcaemia. Lehrer GM et. Al, J Mt Sinai Hosp.*



***Efficacia del eslicarbazepina in epilessie farmacoresistenti: risultati di uno studio del gruppo collaborativo pugliese***

*°T. Francavilla, °M. Tappatà, G. Boero, S. Internò, G. Pontrelli, °N. Pietrafusa, °A. La Neve*

*Struttura Complessa di Neurologia, Ospedale SS. Annunziata, Taranto*

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

Valutare efficacia e tollerabilità della eslicarbazepina come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessie farmacoresistenti.

Studio prospettico, in aperto, multicentrico che ha coinvolto neurologi operanti nella regione Puglia; i dati sono raccolti in un database e comprendono le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti. Studio costituito da tre fasi: periodo basale (3 mesi, a terapia stabile), titolazione (2 settimane, fino alla dose di 800 mg/die), osservazione (in aperto, durante la quale la eslicarbazepina poteva essere incrementata fino alla dose massima tollerata). L'efficacia è stata valutata attraverso il confronto tra la media mensile delle crisi nell'ultimo trimestre di osservazione e nel periodo basale. La tollerabilità è stata valutata riportando gli effetti collaterali occorsi.

Sono stati arruolati 29 pazienti (14 F, età media 36 anni); tutti affetti da EF (16 Lesionale, 13 Criptogenica). Numero medio di FAE precedentemente assunti:  $7 \pm 4$  (2-18); durata media di malattia: 29 anni. L'eslicarbazepina è stata somministrata alla dose media di 1000 mg (800-1600 mg), aggiunta ad 1(11 pazienti), 2(14), 3(4) altri FAE. Il periodo medio di osservazione è stato di 8.4 mesi. Dopo eslicarbazepina abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa della frequenza mensile delle crisi ( $19.8 \pm 27.5$  vs.  $13.3 \pm 30.4$ ,  $p=0.03$ ). Il farmaco non ha determinato insorgenza di effetti collaterali e 9 (31%) pazienti hanno sospeso per assenza di risposta.

I nostri dati indicano buona efficacia e tollerabilità della eslicarbazepina, soprattutto considerando la grave farmacoresistenza dei pazienti e la somministrazione del farmaco in politerapia.



***Epilessia del lobo temporale: alla ricerca di eventi motori minori durante sonno***

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

*Dipartimento G. F. Ingrassia, Sezione di Neuroscienze, Università degli studi di Catania*

Eventi motori minori durante sonno sono stati ben caratterizzati nell'Epilessia Frontale Notturna (1). Anche nell'epilessia del lobo temporale (TLE) vengono descritti comportamenti stereotipati durante sonno notturno (2); tuttavia ad oggi non esistono studi che caratterizzino tali eventi. Il principale obiettivo dello studio è analizzare il sonno notturno di un campione di soggetti con TLE per verificare la presenza di eventi minori, per descriverne le caratteristiche cliniche e l'eventuale correlazione elettro-clinica.

Abbiamo effettuato uno studio trasversale analizzando il sonno notturno di 20 pazienti consecutivi afferenti al nostro centro con diagnosi di TLE sintomatica e di 20 controlli sani. Le videopolisonnografie notturne di tutti i soggetti sono state rivalutate con un'attenta analisi di ciascun movimento tramite revisione dei video. Un pattern motorio di breve durata, stereotipato e ripetuto, con o senza correlazione elettro-clinica è stato considerato come evento motorio minore.

Sono stati valutati 20 pazienti con TLE (10 maschi e 10 femmine) con età media di 36 anni e 20 controlli sani (9 maschi e 11 femmine) con età media di 27 anni. Sono stati riscontrati eventi motori stereotipati durante il sonno notturno dei pazienti, riconducibili ad eventi motori minori di natura epilettica. I pattern motori più frequentemente osservati sono stati: movimenti di aggiustamento corporeo, movimenti mano-viso ed automatismi di masticazione e gestuali. Tali eventi hanno una prevalenza significativamente più alta nei pazienti rispetto controlli.

La presenza di eventi motori minori durante sonno nei pazienti con TLE è da valutare nell'iter diagnostico di tali pazienti.

***Bibliografia***

*1. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. Brain. 1999 Jun;122 ( Pt 6):1017-31.*

*2. Bernasconi A, Andermann F, Cendes F, Dubeau F, Andermann E, Olivier A. Nocturnal temporal lobe epilepsy. Neurology. 1998 Jun;50(6):1772-7.*



***Un caso di encefalite autoimmune da anticorpi anti GLU R3 associata a stato di male epilettico super-refrattario a prognosi infausta***

*N. Manfredi, S. Toniolo, A. D'Elia, C. Liguori, F. Placidi, A. Pisani, N.B. Mercuri, F. Izzi*

*Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Le encefaliti autoimmuni sono patologie associate alla presenza di anticorpi diretti contro antigeni di superficie o recettori espressi sulle cellule del SNC1. Tali processi si configurano come quadri clinici notevolmente eterogenei.

Descriviamo un caso di encefalite autoimmune associata alla presenza di anticorpi anti GLU R32 manifestatasi principalmente con un quadro clinico di stato di male epilettico super-refrattario ad esito infausto.

Donna di 56 anni, ricoverata per rallentamento ideo-motorio associato a mioclonie in emivolto sinistro con comparsa di edema del volto accompagnato da rash cutaneo e prurito incoercibile esordito da circa 12 ore. L'EEG all'ingresso documentava attività generalizzata a tipo polipunta-onda, compatibile con stato di male epilettico mioclonico, non responsivo alla somministrazione di diazepam 10 mg ev. in bolo. Nonostante la terapia dapprima con levetiracetam 1000 mg ev e successivamente con acido valproico 1200 mg/die, fenitoina 500 mg/die e clonazepam 6 mg/die non si riusciva a controllare lo stato di male epilettico. Venivano eseguiti esami ematici di routine (ndr), RMN encefalo (negativa), rachicentesi (mostrante scarsa cellularità con esame batteriologico e virologico negativi ma riscontro di sintesi intratecale di IgG oligoclonali). Nel sospetto di encefalite su base autoimmunitaria si richiedeva pannello autoanticorpale su liquor e siero e si impostava terapia con immunoglobuline ev. Tuttavia i monitoraggi elettroencefalografici quotidiani evidenziavano la persistenza dello stato di male epilettico di tipo mioclonico. A causa quindi della super-refrattarietà dello stato di male veniva indotta burst-suppression inizialmente con Propofol a 25 ml/h e Midazolam a 8 ml/h e introdotta terapia con Lacosamide 400 mg/die dopo dose di carico con Lacosamide 200 mg/die ev. Completava l'iter diagnostico una TC total-body che escludeva processi discariocinetici. Benchè in riduzione, le crisi persistevano e quindi si procedeva a ciclo di plasmferesi con parziale beneficio clinico. A causa del protrarsi delle crisi la paziente andava incontro a peggioramento del quadro internistico e dopo 35 giorni di ricovero avveniva l'exitus. Nei giorni successivi giungeva il referto dell'esame autoanticorpale su liquor che documentava la positività degli anticorpi anti Glu R3 con titolo 0.142 (pept. A) e 0.138 (pept. B).

Il quadro clinico caratterizzante le encefaliti autoimmuni con positività per anticorpi anti-Glu è descritto in poche casistiche finora disponibili. Il nostro caso documenta come, nonostante inquadrate precocemente, le encefaliti autoimmuni, benchè rare, possono ancora rappresentare urgenze neurologiche difficilmente gestibili con i trattamenti a nostra disposizione.

***Bibliografia***

*Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis, Dalmau J. et al., Curr. Opin. Neurol 2014*  
*Anti-nMDA receptor encephalitis—clinical manifestations and pathophysiology, Sakai F. et al. Brain Nerve 2*



## *New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)*

*M. Melis<sup>(1)</sup>, M. Puligheddu<sup>(1)</sup>, F. Marrosu<sup>(1)</sup>, J.Y. Yoo<sup>(2)</sup>, Stephan Meyer<sup>(3)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Centro Epilessia Cagliari, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari*

*<sup>(2)</sup>Mount Sinai Epilepsy Centre, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City, USA*

*<sup>(3)</sup>Mount Sinai Neurological ICU, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City, USA*

Il NORSE è uno stato epilettico refrattario di nuova insorgenza che si presenta ex novo in soggetti che non hanno mai presentato crisi. (1) Il NORSE ad oggi è ancora considerata una sindrome idiopatica con alta morbilità e mortalità.

Descriviamo due casi di NORSE, seguiti presso la Terapia Intensiva Neurologica (NSICU) del Mount Sinai Hospital di New York City

MD, un ragazzo di 21 anni, dopo alcuni giorni di nausea, vomito e cefalea, veniva ricoverato per il riscontro di NORSE, caratterizzato da crisi tonico-cloniche generalizzate. Nonostante terapia aggressiva (molteplici antiepilettici, anestetici, terapia immunologica) lo stato epilettico si è protratto per più di 150 giorni.

MJ, giovane donna di 25 anni presentava febbre, mialgia, e veniva ricoverata per la comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate subentranti. Lo stato epilettico è stato refrattario alla terapia intrapresa e la paziente è andata incontro a disfunzione multi organo e arresto cardiaco in meno di 2 settimane.

MJ e MD non avevano mai presentato crisi prima e, nonostante un esteso work-up diagnostico (imaging, screening immunologico e infettivo, biopsia cerebrale nel caso di MD), non è stata identificata nessuna causa specifica.

Recenti pubblicazioni (2,3) hanno identificato caratteristiche comuni nei pazienti affetti da NORSE: giovane età, blandi sintomi prodromici, aspecifiche caratteristiche di laboratorio e radiologiche, prognosi infausta. I due casi clinici descritti condividono la stessa storia clinica e screening diagnostico negativo, delineando una sindrome rara ma omogenea.

La nostra esperienza sottolinea l'importanza del NORSE e segnala la necessità di creare percorsi diagnostico-terapeutici condivisi.

### *Bibliografia*

- 1. Wilder-Smith EP et al., The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. Ann Acad Med Singapore 2005;34:417-20*
- 2. Gall CR et al, Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. Seizure 22 (2013) 217-220*
- 3. Gaspard N et al, New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome Neurology 2015;85:1-10*





## *Cefalea critica, migralepsy o semplice comorbidità?*

A. Nozzolillo<sup>(1)</sup>, E. Marano<sup>(2)</sup>, S. Striano<sup>(1)</sup>, L. Del Gaudio<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro Epilessia, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

<sup>(2)</sup>Clinica Neurologica: Malattie Neurodegenerative, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Frequente è la comorbidità Emicrania-Epilessia. Raramente la cefalea è il sintomo d'esordio di una crisi epilettica: può trattarsi, pertanto, di una semplice associazione in comorbidità, ma è supposta anche la possibilità che l'emicrania causi una crisi. Viene presentato un caso di emicrania con aura-epilessia e discusse le possibili relazioni tra tali condizioni.

Studio clinico, video-EEGrafico e neuroradiologico di una paziente afferente al Centro Epilessia del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università Federico II di Napoli.

Paziente femmina 35 anni, familiarità negativa per epilessia e cefalea, con Grande Male sporadico al risveglio ed assenze ad esordio in età adolescenziale, in prolungata remissione sia farmacologica che senza trattamento. Dall'età di 33 anni, presenta episodi tipici di Emicrania con aura sporadici seguiti, in una sola occasione, da una crisi tonico-clonica generalizzata. In seguito, comparsa di crisi polimorfe del lobo temporale e/o occipitale, in una parte dei casi cronologicamente successive agli attacchi di emicrania. La RMN encefalo mostra una lesione gliotica occipitale sinistra con transitorio enhancement dopo crisi ripetute.

Il caso clinico esemplifica i complessi rapporti Emicrania-Epilessia, potendo configurare o una semplice associazione, o una cefalea critica, od una migralepsy.

### *Bibliografia*

Parisi P, Striano P, Belcastro V. The crossover between headache and epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2013 Mar;13(3):231-3.

Papetti L, Nicita F, Parisi P et al. Headache and epilepsy – How are they connected?. *Epilepsy Behav*. 2013 Mar;26(3):386-93.

Kasteleijn-Nolst Trenitè D, Parisi P. Migraine in the borderland of epilepsy: "Migralepsy an overlapping syndrome of children and adults?". *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 7:20-5.

Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S et al. Migralepsy and related conditions. *Seizure*. 2011 May;20(4):271-5.



## ***Encefalite associate ad anticorpi anti-GABAA-R ad esordio in età pediatrica: outcome a lungo termine e strategie terapeutiche***

*G. Olivieri<sup>(1)</sup>, I. Contaldo<sup>(1)</sup>, V. De Clemente<sup>(1)</sup>, M. Quintiliani<sup>(1)</sup>, E. Musto<sup>(1)</sup>, S. Lucibello<sup>(1)</sup>, D. Chieffo<sup>(2)</sup>, T. Tartaglione<sup>(3)</sup>, R. Iorio<sup>(4)</sup>, D. Battaglia<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

*<sup>(2)</sup>Psicologa, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma*

*<sup>(3)</sup>Neuroradiologia, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma*

*<sup>(4)</sup>Neurologia, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Roma*

Nel 2014 l'identificazione del recettore GABAA (GABAA-R) come possibile target immunologico ampliava il campo delle malattie da anticorpi contro antigeni della superficie neuronale (NSAbs) ad interessamento del SNC.

Gli anticorpi anti-GABAA-R sono descritti in forme di encefalite, talora ad eziologia paraneoplastica, caratterizzate da crisi farmaco-resistenti e stati di male super-refrattari. Il precoce avvio di una immunoterapia di I-linea favorisce la risoluzione della fase acuta di malattia, ma i pochi dati di letteratura, non consentono, ad oggi, linee guida sul trattamento a lungo termine.

Riportiamo il caso di una bambina di 5 anni, senza antecedenti neurologici, con crisi subentranti esordite due giorni dopo un episodio febbrile, e progressiva riduzione dello stato di coscienza fino al coma. L'EEG evidenziava stato di male super-refrattario; la RMN-encefalo un'iperintensità temporo-mesiale bilaterale.

Escluse cause infettivo/metaboliche e la positività su siero e liquor per i principali NSAbs, si avviava su base empirica immunoterapia di I-linea con cortisone e plasmaferesi. Seguiva miglioramento clinico, ma residuava epilessia farmaco-resistente e progressivo declino cognitivo.

Il follow-up a sette anni documenta persistenza di crisi plurimensili, all'EEG attività di fondo lenta e anomalie multifocali, all'RMN-encefalo progressiva sclerosi ippocampale e atrofia cerebellare; assenza di neoplasie.

Recentemente sono stati riscontrati su siero anticorpi anti-GABAA-R ed è stata avviata immunoterapia di II-linea con mofetile di micofenolato, con sensibile miglioramento dell'outcome epilettico a 18 mesi.

Ad oggi, a nostra conoscenza, questo è il primo caso pediatrico di encefalite anti-GABAA-R supportato da studio di follow-up a lungo termine, comprensivo di dati clinici, laboratoristici, elettrofisiologici e neuro radiologici.

### *Bibliografia*

*Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, McCracken L, Martinez-Hernandez E, Mason WP, Kruer MC, Ritacco DG, Grisold W, Meaney BF, Alcalá C, Sillevs-Smitt P, Titulaer MJ, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2014;13:276-86.*

*Gagnon MM, Savard M, Mourabit Amari K. Refractory status epilepticus and autoimmune encephalitis with GABAAR and GAD65 antibodies: A case report. *Seizure.* 2016 Feb 17;37:25-27.*



***Valutazione di efficacia e tollerabilità della lacosamide in terapia aggiuntiva e monoterapia in pazienti con epilessia parziale e generalizzata***

*M. Pagliuca<sup>1</sup>, M. Pezzella<sup>1</sup>, F. Pagliuca<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*U.O.C. di Neurologia A.O.R.N.A. Cardarelli, Napoli*

<sup>2</sup>*Clinica Neurologica, SUN, Napoli*

La Lacosamide (LCM) è un nuovo farmaco anticonvulsivante approvato in terapia aggiuntiva in pazienti adulti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria(1). Recentemente ne è stata dimostrata l'efficacia anche in forme di epilessia generalizzata (2,3) Riportiamo la nostra esperienza con LCM in terapia aggiuntiva e in monoterapia in pazienti con crisi parziali o generalizzate.

Sono stati studiati 47 pazienti (32 M, 15 F) di età compresa tra i 19 e 68 anni (media 38 aa) con epilessia parziale (totale 25),secondariamente generalizzata (totale 12) o generalizzata (totale 10),(55% secondaria,25% idiopatica, 19% criptogenetica), in terapia aggiuntiva o in monoterapia con LCM a dosi comprese tra i 100 e 400 mg/die (media 233mg/die). Il periodo di osservazione è stato tra 1 e 48 mesi.

Ha risposto alla terapia aggiuntiva con LCM l'86% dei pazienti trattati in primo add-on (48% seizure-free); il 60% dei pazienti in secondo add-on (16% seizure free), il 75% dei pazienti in monoterapia (50% seizure-free).Il 29.7% dei pazienti ha riportato effetti collaterali, i drop-outs sono stati il 14%.

La LCM in terapia aggiuntiva e in monoterapia si è dimostrato un farmaco di buona efficacia e ben tollerato in pazienti con epilessia parziale e generalizzata.

***Bibliografia***

- 1. Adjunctive lacosamide-5 years' clinical experience.Stephen LJ,Kelly K,Parker P,Brodie MJ.Epilepsia Res 2014*
- 3. Epilepsy (generalised seizures).JH Croce.BMJ Clin Evid2015*
- 3. Pharmacotherapy for tonic-clonic seizure. Reims S,Ryulin P.,Expert Opinion Pharmacother2014*



## *Caratteristiche di personalità nell'epilessia del lobo temporale*

*A. Parente, F. Villani, G. Didato, A.R. Giovagnoli*

*Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia Applicata. IRRCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

L'epilessia è tra le malattie neurologiche più diffuse e dal 1965 è riconosciuta come "malattia sociale". Si accompagna spesso a numerose difficoltà psicologiche e sociali che possono invalidare allo stesso livello delle crisi che la caratterizzano. Oltre ai deficit cognitivi, sono spesso riportati cambiamenti degli aspetti psico-comportamentali. Questo studio ha lo scopo di valutare l'incidenza di tratti di personalità che, se particolarmente accentuati, possono inficiare la qualità della vita in pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT).

63 pazienti con ELT sinistra e destra sono stati sottoposti ad una valutazione dei tratti di personalità, attraverso la compilazione di un questionario autosomministrato: Millon Clinical Multiaxial Inventory-III, MCMI-III1.

78% dei pazienti con ELT mostra la presenza di tratti di personalità particolarmente accentuati: tratto ossessivo-compulsivo di personalità (34%), con incidenza maggiore in pazienti con ELT destra (76%), e tratto istrionico di personalità (22%).

Tra i fattori psicosociali che possono inficiare la qualità di vita dei pazienti con epilessia, un ruolo importante è giocato dalle preoccupazioni riguardo all'imprevedibilità delle crisi, dallo stigma percepito e dalla discriminazione associata all'etichetta diagnostica di epilessia. Modalità di funzionamento ossessivo-compulsivo e istrionico di personalità potrebbero esprimere un bisogno di controllo e una tendenza al perfezionismo per paura di essere socialmente disapprovati, paura di una reale autonomia e bisogno di ottenere dimostrazioni di approvazione e accettazione. Riconoscere l'importanza delle modalità di funzionamento disfunzionali potrebbe aiutare a mettere in atto interventi mirati e adeguati per migliorare la qualità della vita dei pazienti con epilessia.

### *Bibliografia*

1. Millon, T. (2008). *The logic and methodology of the Millon inventories. Cross-cultural personality assessment*. In G. J. Boyle, G. Matthews, & D. H. Saklofske (Eds.). *Sage handbook of personality theory and assessment*. Vol. 2: *Personality theory and assessment*. Los Angeles, CA: Sage; versione Italiana a cura di Zennaro, et al. 2008



***Efficacia e tollerabilità di Perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti farmacoresistenti: valutazione osservazionale prospettica degli “ambulatori epilessia” delle USL Area Vasta Romagna***

*D. Passarelli<sup>^</sup>, C. Bompreszi<sup>°</sup>, M. Currò Dossi<sup>‘</sup>, R. Fabbri<sup>^</sup>, M. Gessaroli<sup>“</sup>, A.R. Guidi<sup>^</sup>, Beatrice Viti<sup>’</sup>, A. Milan<sup>\*</sup>, E. Grillo<sup>\*</sup>*

*USL Area vasta della Romagna sedi di <sup>^</sup>Ravenna, <sup>°</sup>Cesena, <sup>“</sup>Forlì, <sup>’</sup>Rimini  
<sup>\*</sup>Direzione medica Eisai s.r.l. San Donato Milanese*

Abbiamo valutato l'efficacia di Perampanel (PER) in 25 pazienti con epilessia farmaco resistente, seguiti presso gli ambulatori epilessia dell'Area Vasta Romagna, che hanno iniziato il trattamento con perampanel in add-on, nel periodo compreso tra giugno e dicembre 2015

Sono stati inclusi 25 pazienti (età 19-74 anni) in terapia con 2-4 AEDs concomitanti, con crisi parziali semplici e/o complesse con secondaria generalizzazione, 4 dei quali con crisi di violenta caduta a terra. In 5/25 (20%) l'epilessia è da causa sconosciuta, in 20/25 (80%) sintomatica lesionale, la durata dell'epilessia è di 10 -55 anni. I pazienti sono stati osservati longitudinalmente, 4 hanno sospeso precocemente perampanel. Abbiamo raccolto i dati su un database fornito da Eisai. L'efficacia di perampanel è stata valutata attraverso la seizure freedom rate e la variazione della frequenza delle crisi rispetto al basale dopo 3, 6 e 12 mesi di trattamento. È stata inoltre calcolata l'incidenza di reazioni avverse.

Perampanel come terapia aggiuntiva ha ridotto la frequenza delle crisi in tutti i pazienti; 6/21 (30%) risultano seizure-free da almeno 3 mesi. Nessun paziente ha ripresentato crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate. Irritabilità ed insonnia sono stati gli EA più frequenti, nella maggior parte dei casi risolti con la duplice somministrazione giornaliera.

Perampanel ha dimostrato di essere un AED ben tollerato ed efficace in pazienti farmacoresistenti, con un importante dato di seizure freedom (30%). Una numerosità campionaria più ampia consentirà in futuro di valutare in quali sindromi, epilessie e tipi di crisi PER possa risultare maggiormente efficace.

***Bibliografia***

- 1. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Currents 2011;11:56-63*
- 2. French JA et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. Epilepsia 2013;54(1):117-125*
- 3. Krauss GL et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalised seizures: Results from Phase III extension study 307. Epilepsia 2014;55:1058-1068*



## ***Analisi retrospettiva su un gruppo di pazienti affetti da glioma di basso grado in trattamento con zonisamide***

*M. Piccioli<sup>(1)</sup>, G. Di Battista<sup>(1)</sup>, M. Del Sette<sup>(2)</sup>, D. Audenino<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>UOC di Neurologia, UOS Neurofisiopatologia, P.O. San Filippo Neri, Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Roma*

*<sup>(2)</sup>S.C. Neurologia, S.S.C. Neurofisiopatologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

I pazienti affetti da gliomi di basso grado presentano crisi epilettiche nel 60-88% dei casi<sup>1-2</sup>. La chirurgia totale o subtotale, la chemio e la radioterapia, da sole o in combinazione, portano di per sé ad una riduzione delle crisi. I nuovi farmaci antiepilettici in questi pazienti si sono mostrati promettenti poiché non hanno interazioni farmacologiche, presentano minori effetti collaterali, sono compatibili con la radioterapia. A tutt'oggi però la loro efficacia non è stata ampiamente validata, anche per la disomogeneità delle casistiche.

Dai database dei nostri ambulatori abbiamo selezionato pazienti con epilessia secondaria a gliomi di basso grado, tra questi abbiamo estrapolato i pazienti in monoterapia con Zonisamide e follow-up di almeno 6 mesi (range 6-24 mesi).

Abbiamo valutato una popolazione di 10 pazienti, 4 femmine e 6 maschi, età media 49 anni (range 37-58). Tutti avevano assunto una precedente terapia anticomiziale.

8 pazienti manifestavano crisi dall'esordio, 2 pazienti nel corso del follow-up. Tipologia delle crisi: 60% di tipo parziale complesso, 30% crisi parziali complesse a secondaria generalizzazione, 10% di tipo parziale semplice.

9 erano stati sottoposti a chirurgia: totale 4, subtotale 5.

8 pazienti erano stati chemio e radiotrattati.

Dopo l'introduzione della Zonisamide 6 pazienti sono divenuti seizure-free, 3 hanno ottenuto un miglioramento nell'intensità e nella frequenza degli episodi. Un paziente ha sospeso il farmaco per reazione avversa.

La Zonisamide sembra essere un farmaco efficace e ben tollerato nei pazienti affetti da glioma di basso grado. Tale suggestione andrà confermata con uno studio più ampio.

### *Bibliografia*

*1-Current Opinion in Oncology: November 2010 - Volume 22 - Issue 6 - p 611-620 Epilepsy and brain tumor. Rudà, Trevisan, Soffietti*

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



## *Determinazione della concentrazione plasmatica di perampanel in HPLC*

*F. Ranzato<sup>(1)</sup>, I. Santolin<sup>(2)</sup>, E. Galloni<sup>(2)</sup>, M. Matteucci<sup>(3)</sup>, L. Falasconi<sup>(3)</sup>, G. Billo<sup>(1)</sup>, F. Perini<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>U.O.C. Neurologia, ULSS 6 Vicenza, Vicenza*

*<sup>(2)</sup>Laboratorio di Neurobiologia, U.O.C. Neurologia ULSS 6 Vicenza, Vicenza*

*<sup>(3)</sup>Eureka, Lab Division di Chiaravalle, Ancona*

Perampanel (PMP), antagonista non competitivo del recettore AMPA, è stato recentemente approvato come add-on nel trattamento dell'epilessia focale e generalizzata. Gli studi di farmacocinetica e di interazione farmacologica del PMP sono limitati. E' noto che PMP viene ridotto nella sua concentrazione plasmatica (CP) dai farmaci induttori (IAED). Nella pratica clinica può essere importante conoscere la CP del PMP e come questa si modifichi in associazione ad altri farmaci antiepilettici (AED) nel singolo paziente. A nostra conoscenza, ad oggi, non è disponibile un kit commerciale per la determinazione della CP del PMP. Abbiamo, pertanto, messo a punto un metodo per la determinazione della CP del PMP con tecnica di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) in fluorescenza.

In collaborazione con Eureka Lab Division abbiamo realizzato un kit per il dosaggio fluorimetrico in HPLC del PMP plasmatico. 20 pazienti del Centro Epilessie di Vicenza che assumevano il farmaco a diverse posologie e con diversi AED associati sono stati sottoposti a prelievo di sangue prima dell'assunzione della terapia. Il farmaco è stato isolato trattando il plasma con un opportuno deproteinizzante e dopo l'aggiunta di uno stabilizzante, la soluzione è stata iniettata in HPLC con una corsa cromatografica di 7 min.

La performance del nuovo metodo ha prodotto i seguenti risultati: recupero > 98%; sensibilità 0,003 ug/ml; minima concentrazione analizzabile 0,01 ug/ml; linearità 0,01- 8 ug/ml.

La CP del PMP in HPLC è facilmente eseguibile, sensibile, riproducibile e utilizzabile per il monitoraggio terapeutico del farmaco nella pratica clinica.

### *Bibliografia*

- 1. Perampanel serum concentrations in adults with epilepsy: Effect of dose, age, gender and concomitant antiepileptic drugs. Patsalos PN, Gougoulaki M, Sander JW Ther Drug Monit. 2015 Dec 30.*
- 2. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z Epilepsia. 2013 Aug;54(8):1490-7.*
- 3. HPLC with fluorescence detection assay of perampanel, a novel AMPA receptor antagonist, in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. Mano Y, Takenaka O, Kusano K. Biomed Chromatogr. 2015 Oct;29(10):1589-93.*



## *L'epilessia nelle cromosomopatie 4p: ruolo di Levetiracetam e Carbamazepina*

*A.L. Rasso, C. Fois, R. Piredda, E. Sechi, A. Addis, G. Sechi, D. Corda*

*UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Sassari*

Le cromosomopatie 4p rappresentano un gruppo di sindromi rare. In particolare, circa 100 casi sono stati sinora descritti di trisomia 4p, il cui spettro fenotipico include un complesso quadro malformativo, ritardo mentale e, nel 27% dei casi, crisi epilettiche (1). Non sono disponibili chiari dati sulla più appropriata gestione farmacologica dell'epilessia in questi pazienti. Recentemente, l'utilizzo del Levetiracetam si è dimostrato efficace in un caso di monosomia 4p (Sindrome di Wolf-Hirschhorn, WHS),(2) condizione in cui la Carbamazepina sembrerebbe peggiorare il quadro elettroclinico (3).

Riportiamo il caso clinico di A.M., 22 anni, unicogenita da genitori non consanguinei. Alla nascita riscontro di dismorfismi facciali, agenesia renale e piede torto bilaterale. Successivo grave ritardo psicomotorio. La diagnosi di trisomia parziale 4p veniva posta tramite Array-CGH. Dai 18 anni comparsa di sporadiche crisi convulsive generalizzate, alcune di tipo riflesso, in assenza di definite anomalie specifiche EEG.

Il Levetiracetam ha determinato un quadro di encefalopatia con sonnolenza e aggravamento delle crisi. La sostituzione con Carbamazepina RP ha permesso, alla dose di 400 mg/die, un buon controllo delle crisi e il ripristino delle precedenti capacità cognitive.

I meccanismi patofisiologici alla base dell'epilessia nella trisomia 4p sono sconosciuti. Il Levetiracetam, indicato come efficace in un caso di WHS,(2) ha determinato nella nostra paziente un quadro di encefalopatia e peggioramento delle crisi. La Carbamazepina, al contrario, ha portato ad un miglioramento del quadro. La comprensione dei meccanismi genetico-molecolari che sostengono l'epilettogenesi nella trisomia 4p è auspicabile al fine di guidare scelte terapeutiche mirate ed efficaci.

### *Bibliografia*

- 1. Patel SV, Dagnev H, Parekh AJ, Koenig E, Conte RA, Macera MJ, Verma RS. Clinical manifestations of trisomy 4p syndrome. Eur J Pediatr. 1995 Jun;154(6):425-31.*
- 2. Karalok ZS, Arhan EP, Erdogan KM, Gurkas E. Excellent response to levetiracetam in epilepsy with Wolf-Hirschhorn syndrome. Childs Nerv Syst. 2016 Jan;32(1):9-11. doi: 10.1007/s00381-015-2967-0.*
- 3. Battaglia A, Carey JC. Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. Brain Dev. 2005 Aug;27(5):362-4.*





## ***Efficacia del perampanel in epilessie farmacoresistenti: risultati di uno studio del gruppo collaborativo pugliese***

*°M. Tappatà, °T. Francavilla, G. Boero, \*G. d'Orsi, S. Internò, G. Pontrelli, \*T. Di Claudio, \*D. Mancini, °N. Pietrafusa, §R. Sambati, §F. De Paolis, \*C. Avolio, °A. La Neve*

*Struttura Complessa di Neurologia, Ospedale, SS. Annunziata, Taranto*

*\*Centro per l'Epilessia, Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università di Foggia, Foggia*

*°Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università di Bari, Bari  
§ Specialista Ambulatoriale, ASL Lecce, Lecce*

Valutare efficacia e tollerabilità del perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessie farmacoresistenti. Studio prospettico, in aperto, multicentrico che ha coinvolto neurologi operanti nella regione Puglia; i dati sono raccolti in un database e comprendono le caratteristiche demografiche e cliniche del paziente.

Studio costituito da tre fasi: periodo basale (3 mesi, a terapia stabile), titolazione (2 settimane, fino alla dose di 4 mg/die), osservazione (in aperto, durante la quale il perampanel poteva essere incrementato fino alla dose massima tollerata). L'efficacia è stata valutata attraverso il confronto tra la media mensile delle crisi nell'ultimo trimestre di osservazione e nel periodo basale. La tollerabilità è stata valutata riportando gli effetti collaterali occorsi.

Sono stati arruolati 50 pazienti (23 F, età media 39 anni); 41 affetti da EF (19 Lesionale, 22 Criptogenica), 5 da Encefalopatia Epilettica, 2 da EGI, 2 da Malattia di Lafora. Numero medio di FAE precedentemente assunti:  $8 \pm 4$  (2-18); durata media di malattia: 29 anni. Il perampanel è stato somministrato alla dose media di 5.4 mg (4-10), aggiunto ad 1 (8 pazienti), 2 (32), 3 (8) o 4 (2) altri FAE. Il periodo medio di osservazione è stato di 6.1 mesi. Dopo perampanel abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa della frequenza mensile delle crisi ( $26.3 \pm 28.2$  vs  $22.4 \pm 32.1$ ,  $p=0.03$ ). 16 (32%) pazienti hanno accusato effetti collaterali (principalmente psichiatrici), che in 6 casi hanno portato a sospensione del farmaco; 3 pazienti hanno sospeso per peggioramento delle crisi.

I nostri dati indicano buone efficacia e tollerabilità del perampanel, soprattutto considerando la grave farmacoresistenza dei pazienti e la somministrazione del farmaco in politerapia.



## *Trappole diagnostiche nell'epilessia del lobo frontale notturna*

*S. Troisi<sup>(1)</sup>, L. Santulli<sup>(1)</sup>, P. Penza<sup>(2)</sup>, A. Catone<sup>(1)</sup>, E. Nicoletta<sup>(1)</sup>, S. Striano<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, AOU Policlinico Federico II, Napoli*

*<sup>(2)</sup>IRCCS Fondazione "Maugeri", IRCCS Fondazione "Maugeri", Telesse Terme, Benevento*

La diagnosi differenziale tra Epilessia del Lobo Frontale Notturna (NFLE) ed episodi parossistici non epilettici in sonno, in particolare parasonnie, è spesso complessa. Non sempre l'anamnesi e gli elettroencefalogrammi (EEG) di routine sono sufficienti e il rischio di errori diagnostici è elevato. Descriviamo un caso di NFLE con misdiagnosi di reflusso gastroesofageo.

Studio clinico, video-EEG e neuroradiologico di una paziente afferente al Centro Epilessia dell'Università Federico II di Napoli.

Caso clinico. Paziente femmina, 16 anni, familiarità per parasonnie, giunge all'osservazione per la comparsa da circa un anno di episodi ripetuti notturni, caratterizzati da sensazione di "risalita acida", conati di vomito, scialorrea, raramente enuresi. Vista in ambiente gastroenterologico, viene posta diagnosi di reflusso gastroesofageo ed iniziata terapia senza beneficio. Lo studio video-polisonnografico (video-PSG) ha registrato numerosi episodi parossistici in sonno NREM stadio N2. Gli episodi, di breve durata, sono stereotipati e caratterizzati da arousal, gaze staring, distonia arto superiore sinistro, modificazioni vegetative, clonie palpebrali e ripresa immediata della coscienza, in un'occasione enuresi. Gli EEG intercritico e critico restano poco contributivi. Il numero elevato di episodi e le caratteristiche cliniche orientano per una NFLE. Inizia terapia con carbamazepina, con buon controllo degli episodi ad un follow-up di 4 mesi.

Il nostro caso rimarca le difficoltà diagnostiche nell' NFLE e la necessità della Video-PSG nei casi complessi o dubbi. La presenza in anamnesi di manifestazioni cliniche atipiche e l'assenza di anomalie elettroencefalografiche specifiche hanno ritardato nella nostra paziente un corretto inquadramento diagnostico e l'inizio della terapia adeguata.

### *Bibliografia*

*1. Firkin AL, Marco DJ et al. Mind the gap: Multiple events and lengthy delays before presentation with a "first seizure". Epilepsia 2015 Oct;56(10):1534-41.*

*2. Bisulli F, Vignatelli L, Provini F, Leta C, Lugaresi E, Tinuper P. Parasomnias and nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): lights and shadows--controversial points in the differential diagnosis. Sleep Med. 2011 Dec;12 Suppl 2:S27-32*



## ***Sindrome crisi gelastiche-amartoma ipotalamico: crisi "late-onset"***

*G. Turchi, A. Catone, E. Nicoletta, S. Striano*

*Centro epilessie, Policlinico Federico II, Napoli*

La sindrome crisi gelastiche-amartoma ipotalamico è una delle condizioni più intriganti in ambito epilettologico. Il marker clinico della sindrome è rappresentato dalle crisi gelastiche, che possono comparire precocemente (early-onset) ed evolvere verso una encefalopatia epilettica generalizzata catastrofica, oppure più tardivamente ed essere seguito da una epilessia focale ( del lobo frontale o temporale), usualmente farmaco-resistente. Viene riportata la semeiologia delle crisi in pazienti con amartoma ipotalamico ad esordio tardivo.

Studio video-EEG e neuroradiologico di pazienti con amartoma ipotalamico ed esordio tardivo (7-20 anni), provenienti da una serie di tredici pazienti, osservati presso il centro Epilessia, Dipartimento di scienze neurologiche, Università Federico II.

Tre pazienti hanno presentato crisi a partire dalla tarda infanzia/giovinezza (7-20 anni). In tutti i casi è stato dimostrato un piccolo (diametro inferiore a 1 cm) amartoma sessile, attaccato ad uno dei tubercoli mammillari. La semeiologia della crisi iniziale è rappresentata da crisi tipicamente di risa in un paziente; da semplice "pressure to laugh" in altri due. In tutti i casi non accompagnate da senso di gioia; in uno dei pazienti accompagnato da espressione di disgusto e modificazione affettiva (tristezza), in un altro da discreta lacrimazione. Nonostante il successivo sviluppo di crisi, queste crisi permangono immutate.

In letteratura viene riportato che le tipiche crisi gelastiche tendono a modificarsi e, o, scomparire negli anni. Questo piccolo gruppo di pazienti, dimostra invece che le crisi ad esordio tardivo tendono a mantenersi sostanzialmente immutate negli anni, rimarcandone il valore diagnostico.

### *Bibliografia*

- 1. Striano S. et al. The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: Epilepsia. 2009 May;50 Suppl 5:62-5.*
- 2. Striano S. et al. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome Seizure. 2005 Jun;14(4):232-9.*
- 3. Mullatti N. et al. The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma; Epilepsia. 2003 Oct;44(10):1310-9*



***Efficacia e sicurezza dello switch 'overnight' carbamazepina/eslicarbazepina in pazienti con epilessia focale farmacoresistente: dati preliminari***

*M.S. Vari<sup>1</sup>, M.L. Tataranno<sup>2</sup>, I. Gueli<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, S. Janis<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, M.G. Baglietto<sup>1</sup>, A. Verrotti<sup>2</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, "Istituto G. Gaslini", Genova*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia*

Eslicarbazepina (ESL) è indicata in add-on in adulti con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione. La prescrivibilità di ESL è limitata dal piano terapeutico che impone sospensione della terapia con altri carbosamidi (CBZ, OXC). Abbiamo valutato la sicurezza dello switch 'overnight' da CBZ→ESL in pazienti con epilessia focale farmacoresistente.

Analisi retrospettiva, open-label, in pazienti con epilessia focale farmacoresistente in terapia stabile da almeno 3 mesi. Lo switch CBZ→ESL (rapporto di circa 1:1.3), è motivato da incompleto controllo delle crisi ed impossibilità di aumentare la dose di CBZ a causa di effetti collaterali a carico del SNC (nistagmo, atassia, capogiri). Abbiamo valutato efficacia e tollerabilità attraverso i parametri: frequenza delle crisi, esame neurologico, ematochimici ed EEG (visita basale, giorno 7, mesi 1, 3 e 6); valutazione cognitiva (Wais IV) a 6 mesi.

Sette pazienti (età media 19,8; range 14-33), la cui più comune forma era epilessia del lobo temporale; eziologia criptogenetica in 4 pazienti e sintomatica in 3 pazienti; dose media CBZ:1200 mg/die. I parametri valutati non hanno subito variazioni ( $p>0.05$ ) dopo lo switch, indipendentemente dalla mono o politerapia. In nessun caso si è assistito ad incremento del numero delle crisi né comparsa di eventi avversi; la valutazione cognitiva a 6 mesi non ha subito variazioni.

Lo switch terapeutico CBZ→ESL può essere talora considerato, anche overnight, in pazienti sia in mono che politerapia. Studi controllati sono necessari prima di suggerirne l'applicabilità su larga scala. ESL non ha effetti negativi sul piano cognitivo.

***Bibliografia***

*Post-authorisation study of eslicarbazepine as treatment for drug-resistant epilepsy: preliminary results. Massot A1, Vivanco R, Principe A, Roquer J, Rocamora R. Neurologia. 2014 Mar;29(2):94-101*

*Eslicarbazepine acetate in clinical practice. Efficacy and safety results. Serrano-Castro PJ, Payán-Ortiz M, Cimadevilla JM, Quiroga-Subirana P, Fernández-Pérez J. Rev Neurol. 2013;56(6):309-14*

*Abrupt switch from extended-release oxcarbazepine to eslicarbazepine acetate. Steinhoff BJ, et al. Nervenarzt. 2011;82:764-7*



***Perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia farmacoresistente***

*E. Venturelli, S. Quadri, B. Frigeni, M.C. Servalli, M. Viscardi, M.R. Rottoli*

*USC Neurologia - ASST Papa Giovanni XIII, Bergamo*

Perampanel (PER) è un antagonista dei recettori AMPA, approvato come trattamento aggiuntivo delle crisi focali in adulti e adolescenti. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva circa l'efficacia e la tollerabilità di PER in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente.

Le caratteristiche basali dei pazienti trattati con PER sono state raccolte retrospettivamente. L'efficacia e la tollerabilità sono state valutate attraverso la responder rate al 50%, la retention rate, l'incidenza delle reazioni avverse

Sono stati inclusi 36 pazienti (14 maschi; età 17-76 anni, mediana 42 anni). Al basale i pazienti stavano assumendo una mediana di 2,2 FAE concomitanti (da 1 a 5), con fallimento pregresso di una mediana di 4 regimi terapeutici.

Con un FU medio di 3,5 mesi, il 36% dei pazienti è risultato seizure-free, mentre la responder rate è stata del 75%. Nel 25% dei casi non vi è stato beneficio/l'effetto è stato marginale. Il 14% dei pazienti (n=4) ha sospeso il trattamento, nel 10% dei casi (n=3) per effetti indesiderati (alopecia, capogiri, cadute) e nel 3,6% (n=1) per inefficacia. Il trattamento concomitante con FAE induttori non ha influenzato la dose di perampanel nei pazienti responder o che hanno sospeso il farmaco per effetti indesiderati.

Perampanel ha un meccanismo d'azione unico, basato sull'antagonismo dei recettori AMPA ed ha il potenziale per risultare efficace nei pazienti non responder ad altri AEDs.

Perampanel si è dimostrato un farmaco sicuro, ben tollerato, efficace quando utilizzato come terapia aggiuntiva in pazienti farmacoresistenti, con una seizure freedom rate del 36,1%.



***Perampanel in add-on: effetto sull'attività di fondo elettroencefalografica e efficacia nel controllo delle crisi in pazienti con Epilessia Tumorale.  
Dati preliminari***

*A. Zarabla, A. Maialetti, G. Petreri, D. Giannarelli, M. Maschio*

*Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" Via Elio Chianesi 53, "Regina Elena", Roma*

L'epilessia tumorale (ET) si caratterizza per essere spesso farmaco-resistente, pertanto i pazienti sono costretti ad assumere antiepilettici in politerapia. Perampanel è un nuovo farmaco antiepilettico, indicato come add-on per il trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione. Scopo dello studio è valutare in pazienti con ET l'efficacia clinica e l'effetto sull'attività di fondo EEG del perampanel in add-on dopo sei mesi di trattamento.

Al basale e dopo 6 mesi di terapia, i pazienti sono sottoposti ad esame neurologico (KPS e BI), calcolo frequenza crisi e registrazione EEG. La dose iniziale di perampanel è 2 mg / die con un aumento settimanale di 2 mg /die.

Ad oggi, abbiamo reclutato cinque pazienti (età media 48.4 anni), seguiti per almeno un mese: due con gliomi di alto grado, due con gliomi di basso grado e uno con metastasi cerebrale. Tre in chemioterapia. Due con crisi epilettiche parziali semplici e tre con secondaria generalizzazione. Tutti in politerapia con antiepilettici. Il numero medio di crisi nel mese precedente l'introduzione di perampanel era 9.8. All'ultimo follow-up disponibile, 1 paziente libero da crisi, 2 riduzione  $\geq 50\%$  e 2 stabili (numero medio crisi/mese 2.7). La valutazione EEG dell'attività di fondo è in corso. Nessun paziente ha presentato effetti collaterali.

I dati preliminari dello studio indicano che il perampanel sembra avere una buona efficacia sul controllo delle crisi e una buona tollerabilità in pazienti con ET.

*Bibliografia*

*Maschio M., Dinapoli L., Zarabla A., Jandolo B. (2006). Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct. Neurol.*, 21, 15-19.*

*Rösche J, Piek J, Hildebrandt G, Grossmann A, Kirschstein T, Benecke (2015). Perampanel in the treatment of a patient with glioblastoma multiforme without IDH1 mutation and without MGMT promotor methylation. *Fortschr Neurol Psychiatr.*,83(5):286-9.*



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*Il medico di fronte  
ai farmaci:  
la scelta terapeutica*



## ***Utilizzo del Perampanel nella pratica clinica: studio retrospettivo in pazienti con epilessia “super-refrattaria”***

*M. Albinì<sup>1</sup>, A. Morano<sup>1</sup>, M. Fanella<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1</sup>, M.L. Basili<sup>1</sup>, J. Fattouch<sup>1</sup>, A. Mascia<sup>2</sup>, G. Di Gennaro<sup>2</sup>, A. D'Aniello<sup>2</sup>, P. Quarato<sup>2</sup>, A.T. Giallonardo<sup>1</sup>, C. Di Bonaventura<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento Neurologia e Psichiatria, Università La Sapienza, Roma*

<sup>2</sup>*IRCCS Neuromed, Pozzilli*

Obiettivo dello studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità di PER come terapia add-on in pazienti con epilessie super-refrattarie.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 175 pazienti (M83/F92; età media 37,3 anni; durata media di malattia 24,6 anni) affetti da epilessia farmaco-resistente trattata con PER come terapia add-on. Sono state valutate al follow-up l'efficacia (riduzione nella frequenza delle crisi  $\geq 50\%$ ) e la tollerabilità.

Le sindromi epilettiche dei pazienti arruolati includono: parziali criptogeniche (40%), parziali sintomatiche (31,3%), indeterminate se focali o generalizzate (5,1%) ed encefalopatie epilettiche (23,4%). I tipi di crisi sono: crisi parziali semplici e complesse (SPS e CPS) nel 46%, SPS e CPS con secondaria generalizzazione (54%). Il numero medio di AEDs concomitanti al PER è 2,4; il numero medio di AEDs precedentemente provati è 9. Il dosaggio medio di PER utilizzato è 7 mg/die assunto in monosomministrazione. Gli AEDs concomitanti più frequentemente utilizzati sono CBZ (48%), LEV (30,7%), PB (30,7%). A sei mesi di follow-up, una riduzione di  $\geq 50\%$  della frequenza delle crisi si è osservata nel 28% dei pazienti (2 pazienti in benessere completo). Il 22,3% dei casi ha presentato effetti avversi (AEs), tra cui peggioramento delle crisi (8,6%), vertigini (6,9%), disturbi psichiatrici (3,4%). La sospensione della terapia si è resa necessaria nel 14,9%.

L'esperienza clinica con PER nelle epilessie super-refrattarie è stata promettente ed ha aiutato a delineare sia i contesti sindromici in cui PER risulta maggiormente efficace sia il profilo degli effetti collaterali in pazienti che assumono politerapie complesse.

### ***Bibliografia***

*1: Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, Baumgartner C, Lerche H, Noachtar S. A multicenter survey of clinical experience with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 2014 Jul;108(5):986-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.03.015. Epub 2014 Mar 27. PubMed PMID: 24721197.*

*2: Trinka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 2016 Mar;133(3):160-72. doi: 10.1111/ane.12529. Epub 2015 Oct 28. Review. PubMed PMID: 26506904; PubMed Central PMCID: PMC4738453.*





## *Effetto paradosso da Levetiracetam in paziente con displasia corticale focale tipo II*

*C. Fois, A.L. Rassa, E. Sechi, D. Mandia, G.P. Sechi*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO di Neurologia, Università degli studi di Sassari, Sassari*

L'effetto paradosso dei farmaci antiepilettici (AEDs) è un imprevedibile evento avverso, caratterizzato dal peggioramento delle crisi, osservato dopo l'introduzione di un farmaco considerato efficace per quel tipo di epilessia.<sup>1</sup> Il levetiracetam (LEV) è un AED di nuova generazione indicato per il trattamento delle epilessie focali.<sup>2</sup> Seppur in mancanza di specifiche indicazioni, il LEV viene largamente utilizzato nella pratica clinica come scelta terapeutica nei pazienti con displasia corticale focale (FCD). Recenti segnalazioni riportano potenziali effetti paradossi indotti dal LEV in bambini e adulti con epilessia focale farmaco-resistente.<sup>3</sup> Tuttavia, l'assenza di studi sistematici a riguardo, non permette di chiarire il meccanismo che sottende questi fenomeni e la loro variabilità interindividuale, in relazione a specifiche sindromi epilettiche. Il loro riscontro rimane pertanto sostanzialmente empirico e la loro segnalazione aneddotica.

Riportiamo il caso di un ragazzo di 18 anni con epilessia focale e FCD tipo II, che ha mostrato un repentino effetto paradosso indotto dal LEV in monoterapia, a bassi dosaggi.

Recenti evidenze suggeriscono che alla base degli eventi paradossi degli AEDs risiedano complesse instabilità di networks che coinvolgono il farmaco ed il suo sito di legame.<sup>4</sup> Le proteine sinaptiche SV2As, sito di legame per il LEV, appaiono abnormemente distribuite nella corteccia displastica delle FCDII. Questa instabilità di networks neuronali sarebbe alla base dell'epilettogenicità delle FCD ed interferirebbe sulla risposta terapeutica del LEV.<sup>5</sup>

Ulteriori studi si rendono necessari per chiarire il meccanismo che sottende gli effetti paradossi degli AEDs, in modo da poterli rendere prevedibili per specifiche patologie ed evitare scelte terapeutiche improprie.

### *References:*

- 1. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic Drug-Induced Worsening of Seizures in Children. Epilepsia 1998; 39: S2-S10*
- 2. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013; 54: 551-563*
- 3. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. Epilepsia 2008; 49: 1174-9*
- 4. Thomas E, Petrou S. Network-specific mechanisms may explain the paradoxical effects of carbamazepine and phenytoin. Epilepsia 2013;54:1195-1202*
- 5. Toering ST, Boer K, de Groot M et al. Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. Epilepsia 2009; 50: 1409-1418*



## ***Ulteriore conferma di sicurezza dello switch terapeutico da levetiracetam brand a biosimilare***

*I. Gueli<sup>(1)</sup>, M.S. Vari<sup>(1)</sup>, F. Pinto<sup>(1)</sup>, M. Mancardi<sup>(1)</sup>, M. Piccioli<sup>(2)</sup>, T. Francavilla<sup>(3)</sup>, Angela La Neve<sup>(3)</sup>, A. Verrotti<sup>(4)</sup>, E. Ferlazzo<sup>(5)</sup>, M.G. Baglietto<sup>(1)</sup>, P. Striano<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

*<sup>(2)</sup>Neurofisiopatologia, San Filippo Neri, Roma*

*<sup>(3)</sup>Neurologia, Ospedale Policlinico Universitario, Bari*

*<sup>(4)</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia*

*<sup>(5)</sup>Centro Epilessia, Università Magna Graecia, Catanzaro*

Valutazione della sicurezza dello switch 'overnight' a farmaco biosimilare (BS) in pazienti con epilessia focale o generalizzata in terapia con levetiracetam brand formulazione compresse per os (500 mg). Analisi del diario delle crisi, esame obiettivo e neurologico, esami ematochimici ed EEG sono stati effettuati in occasione della visita basale, ai giorni 15, ed al mese 3.

Sono stati sottoposti a switch 16 pazienti (età media 50,4 anni; range 24- 80 anni) con epilessia focale o generalizzata, trattati in mono o politerapia (11 pazienti). La dose media di levetiracetam assunta è 2187,5 mg/die (range 500-3000 mg). I parametri valutati non hanno subito variazioni ( $p > 0,05$ ) dopo lo switch, indipendentemente dal fatto che il paziente fosse in mono o politerapia. In nessun caso si è dovuta sospendere la terapia con BS, che è stato ben tollerato; in nessun paziente si è assistito ad un incremento o recidiva delle crisi.

Lo switch 'overnight' da levetiracetam brand a BS è ben tollerato e di facile applicabilità, con una riduzione dei costi > al 15%. Studi controllati, con analisi di un numero maggiore di pazienti, sono necessari per meglio validare la sicurezza dei farmaci bioequivalenti in pazienti con epilessia.

### *Bibliografia*

*Karalis V, Macheras P, Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence, bioavailability, and formulation switches using monte-carlo simulations. CNS Drugs. 2014 Jan;28(1):69-77.*

*Vari MS, Pinto F, Mencaroni E, Giudizioso G, Minetti C, La Neve A, Francavilla T, Piccioli M, Striano S, Del Gaudio L, Tovo P, Striano P, Verrotti A. Safety of Overnight Switch from Brand-Name to Generic Levetiracetam. ClinDrugInvestig. 2016 Jan;36(1):87-91*



## ***Sicurezza nella sostituzione di valproato con altro antiepilettico secondo le nuove disposizioni AIFA***

*M. Impellizzeri, G. Fanelli, E. Leopizzi, G. Comi, F. Minicucci*

*IRCCS San Raffaele, Dipartimento Neurologico e INSPE, Milano*

Nel 2013 è stata segnalato un QI più basso in bambini con storia di esposizione al valproato (VPA) in utero rispetto a bambini esposti ad altri antiepilettici. L'AIFA ha limitato la prescrizione di VPA nelle donne in età fertile. Obiettivo del studio è valutare la variazione in frequenza di crisi epilettiche in pazienti sottoposte a sostituzione del VPA.

È uno studio retrospettivo osservazionale di coorte. Sono state considerate tutte le pazienti interessate dalla nota AIFA e sono state analizzate solo quelle giunte a 6 mesi dalla completa sospensione del farmaco. Al tempo T<sub>0</sub> (arruolamento) ed al controllo T<sub>1</sub> (6 mesi) sono stati raccolti i dati clinici, il numero di crisi, gli esami di laboratorio, gli esami strumentali eseguiti.

35 pazienti hanno modificato la terapia ma solo 15 hanno attualmente completato la sospensione da almeno 6 mesi. In queste il confronto statistico fra prima e dopo la completa modificazione dalla terapia non evidenzia differenze statisticamente significative in termini di frequenza o intensità di crisi, eventi avversi e dati EEG. Delle restanti, 19 non hanno completato la sospensione e 1 paziente non si è più presentata al controllo. Delle 15 analizzate si segnala che in due pazienti è stato osservato un ritorno delle crisi prima completamente controllate, mentre una paziente grazie alla modificazione di terapia è diventata "seizure free".

La sostituzione di VPA con altri antiepilettici non determina un significativo incremento del numero di crisi epilettiche. Tale dato andrebbe confermato da studi con campioni più estesi.

### *Bibliografia*

*Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013;12(3):244-52*  
*Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008; 81 (1):1:13*



## ***Epilessia Farmacoresistente. Efficacia dell'Eslicarbazepina acetato come trattamento aggiuntivo in pazienti farmacoresistenti***

*E. Osanni<sup>(1)</sup>, S. Negrin<sup>(1)</sup>, A. Danieli<sup>(1)</sup>, E. Grillo<sup>(2)</sup>, A. Milan<sup>(2)</sup>, V. Sarcona<sup>(1)</sup>, G. Randazzo<sup>(1)</sup>, P. Bonanni<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>IRCCS Eugenio Medea-La Nostra Famiglia Polo di Conegliano, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano*

*<sup>(2)</sup>Eisai s.r.l., Direzione Medica Eisai, San Donato Milanese*

L'obiettivo dello studio era verificare l'efficacia e la tollerabilità nella pratica clinica dell'eslicarbazepina acetato (ESL), sodio-bloccante di nuova generazione, come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti con crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione.

Studio retrospettivo condotto su pazienti farmacoresistenti. I pazienti assumevano da 1 a 5 farmaci antiepilettici (AEDs) concomitanti. Il FU medio è stato di 3 mesi. Sono stati valutati sia la percentuale dei pazienti con una riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza delle crisi sia  $< 50\%$ . La tollerabilità è stata valutata come incidenza, gravità delle reazioni avverse e drop-out.

Sono stati inclusi 27 pazienti (17 maschi, 64%), di età media 37.7 anni. 6 pazienti avevano crisi pluriquotidiane/plurisettimanali ( $> 20$ /mese), 18  $\geq 1$  (2-20/mese). Al basale 13 pazienti (48%) assumevano più di 2 AEDs, 8 erano portatori di VNS (29,6%). Al FU è stata osservata una riduzione della frequenza delle crisi  $\geq 50\%$  nel 22% dei pazienti (6/27),  $< 50\%$  nel 40,7% (11/27), 4 pazienti (14,8%) erano seizure free. 4 pazienti (14,8%) hanno presentato effetti collaterali (aumento intensità delle crisi, irritabilità, astenia, sonnolenza). Nessuno dei pazienti era in terapia concomitante con carbamazepina. Il drop-out è avvenuto in 3 pz (11.1%), 1 per inefficacia, 1 per ulcera peptica, 1 per iposodiemia grave persistente. Non è stata evidenziata una correlazione tra comparsa degli effetti avversi e numero di AEDs concomitanti (da 1 a 5).

Lo studio conferma quanto emerge dagli studi pivotali sull'efficacia e tollerabilità della ESL con una seizure-freedom a 3 mesi elevata nonostante i pazienti fossero farmacoresistenti.

### *Bibliografia*

*F.D. Correia et al, Two year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study. Epilepsy Research, 2014 (108), pp 1399-1405,*

*P. Halasz et al, Longterm efficacy and safety of ESL: results of 1 year open-label extension study in partial-onset seizures in adult with epilepsy. Epilepsia 51, 2010 pp 1963-1969*

*Hufnagel et Al, Long-term safety and efficacy of ESL as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adult with epilepsy: results of a 1 year of open-label extension study. Epilepsy Res 2013 (103) 2-3; pp 262-269*



## ***Disturbi comportamentali in pazienti con epilessia sintomatica di neoplasia cerebrale: ruolo dei farmaci e della sede di lesione***

*L.R. Pisani<sup>1</sup>, P. Casiraghi<sup>2</sup>, S. Bellocchi<sup>2</sup>, G. Gorgone<sup>3</sup>, F. Pisani<sup>4</sup>, V. Belcastro<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina*

<sup>2</sup>*U.O. Neurochirurgia, Ospedale S. Anna di Como*

<sup>3</sup>*U.O. Neurologia, Ospedale S. Giovanni di Dio, Crotone*

<sup>4</sup>*UO di Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento, Università degli Studi di Messina*

<sup>5</sup>*UO di Neurologia, Ospedale S. Anna, Como*

I farmaci antiepilettici possono indurre disturbi comportamentali. Il presente studio ha esplorato in pazienti con epilessia sintomatica di neoplasia cerebrale possibili correlazioni tra insorgenza di tali disturbi, sede della lesione e farmaci antiepilettici utilizzati.

Sono stati retrospettivamente analizzati i dati clinici, elettroencefalografici, radiologici e istologici di pazienti operati per neoplasia cerebrale. Sono stati esclusi pazienti con: a) glioblastoma; b) tumore cerebrale non primitivo; c) follow-up post-operatorio < 12 mesi; d) anamnesi di epilessia; e) anamnesi di disturbi psichiatrici. Nei pazienti con disturbi comportamentali acuti è stata eseguita una valutazione specialistica psichiatrica. Analisi statistica: Pearson's Chi square test o Fisher's Exact test, in base all'appropriatezza, e Mann Whitney U test.

Sono stati analizzati 283 pazienti con neoplasia cerebrale (156 F / 127 M; età 35-88 anni; lesione: frontale 144, temporale 57, parietale 62, occipitale 20; lato sinistro 108; farmaci usati: LEV 52, VPA 48, CBZ 35, OXCZ 28, PB 9, nessun farmaco 111;). Una insorgenza acuta di disturbi comportamentali subito dopo l'inizio della terapia antiepilettica è stata osservata in 31 pazienti: psicosi 13, aggressività 11, depressione 4, comportamento ostile 3. Sede frontale ed assunzione di LEV sono risultati significativamente associati all'insorgenza delle manifestazioni ( $p < 0.005$ ). La sostituzione del LEV con altro antiepilettico induceva regressione della sintomatologia.

I dati preliminari del presente studio, se confermati, indicano che l'uso del LEV in pazienti con neoplasia frontale è da utilizzare con cautela a causa della frequente insorgenza di disturbi comportamentali acuti.

### *Bibliografia*

1. Mula M, Al. *Are psychiatric adverse events of AEDs a unique entity? A study on TPM and LEV. Epilepsia. 2007;48:2322-6.*

2. Maschio M, Al. *Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. J Neurooncol. 2011;104:205-14.*

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

4. Verrotti A, Al. *The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. Seizure. 2015;31:49-55.*



## *Effetti dell'eslicarbazepina sul metabolismo lipidico e sulla natriemia*

*P. Pulitano, C. Davassi, M. Brienza, E. Vicenzini, O. Mecarelli*

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

Il trattamento prolungato con antiepilettici induttori enzimatici (in particolare CBZ ed OXC), può determinare un'alterazione del metabolismo lipidico aumentando i livelli di colesterolo totale e delle lipoproteine del siero. Obiettivo del presente studio è stato valutare l'effetto di Eslicarbazepina (ESL) sul metabolismo lipidico e sulla natriemia.

Abbiamo studiato n.36 pazienti (21 maschi, età media 42 anni) affetti da epilessia parziale con o senza secondaria generalizzazione, in terapia con ESL (800-1200 mg/die) in add-on. In 8/32 pazienti ESL è stata inserita dopo switch da CBZ o da OXC. La durata media del trattamento è di 10,5 mesi (range 6-18 m). 7 pazienti (19.4%) già di base presentavano dislipidemia (lieve/moderata in 5 e grave in 2). In tutti i pazienti prima dell'inserimento di ESL e dopo 6-12 mesi sono stati valutati i parametri ematochimici di routine, i dosaggi di colesterolo e trigliceridi e la natriemia.

Considerando la casistica totale dopo 6 mesi di trattamento con ESL i valori di colesterolo totale ed LDL sono diminuiti (Col tot 191,3+29,6 vs 179,7+29,2,  $p<.0001$ ; LDL 114,58+22,7 vs 103,11 + 19,46;  $p<.0001$ ) mentre l'HDL è aumentato (57,5+9,1 vs 63,9+8,3;  $p<.0001$ ). Il valore dei trigliceridi non ha invece mostrato variazioni particolari. 2 pazienti hanno dovuto sospendere ESL dopo 6 mesi per iposodiemia (< 126). Considerando la limitata casistica da noi studiata in senso prospettico e per un periodo di tempo non molto prolungato, ESL - a differenza delle carbosamidi tradizionali - non sembra influenzare in senso negativo il metabolismo lipidico. L'iponatriemia severa si è evidenziata nel 6% dei casi.

### *Bibliografia*

*Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests M.Ley, A.Principe, J.Jiménez-Conde, R.Rocamora  
Epilepsy Research 115(2015)147-152*



*39° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Poster *Genetica*



## ***Crisi tardive KCNQ2-related: possibile variabilità intrafamiliare e peculiari fenotipi elettroclinici***

*P. Bernardo<sup>(1)</sup>, L. Santulli<sup>(2)</sup>, L. Del Gaudio<sup>(2)</sup>, C. Caccavale<sup>(3)</sup>, A. Coppola<sup>(2)</sup>, S. Striano<sup>(2)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università degli studi di Napoli, Napoli*

*<sup>(2)</sup>Neurologia, Centro Epilessia - Università Federico II, Napoli*

*<sup>(3)</sup>Psicologia, Centro Epilessia - Università Federico II, Napoli*

Le mutazioni o delezioni/duplicazioni che coinvolgono uno o più esoni di KCNQ2 e, in numero minore, mutazioni di KCNQ3, sono state identificate in famiglie con convulsioni benigne familiari neonatali (BFNC). Sebbene la BFNC KCNQ2-related sia considerata una sindrome epilettica benigna a trasmissione autosomica dominante, crisi nei primi giorni di vita e remissione entro i primi mesi, il rischio di crisi ricorrenti nel corso della vita è possibile: varie forme di crisi o peculiari pattern EEG sono descritti. Lo spettro clinico delle manifestazioni KCNQ2-related è, ad oggi, ulteriormente ampliato dalla descrizione di quadri di encefalopatia epilettica precoce con spettro di severità variabile. Descriviamo una famiglia con delezione intragenica di KCNQ2, esordio delle crisi nei primi giorni di vita, remissione entro i 6 mesi, e successiva ripresa delle crisi in tutti i membri della famiglia. Tuttavia le manifestazioni cliniche, lo spettro di gravità e frequenza delle crisi tardive era variabile: un andamento benigno con crisi sporadiche in un membro, una epilessia con andamento fluttuante, alternando periodi di crisi frequenti, con un peculiare pattern EEG, e curiosamente, il terzo paziente ha presentato sporadiche crisi cliniche, un pattern EEG di punte-onda continue e difficoltà di apprendimento. La nostra famiglia sollecita alcuni punti di discussione, primo tra tutti l'osservazione dell'eterogeneità intrafamiliare. Tuttavia, nell'ambito delle epilessie geneticamente determinate è già noto che una mutazione nella stessa famiglia possa associarsi a fenotipi differenti. Interessante che le manifestazioni KCNQ2-related possano estendersi oltre le convulsioni neonatali, come nella nostra famiglia, ampliando lo spettro fenotipico delle epilessie KCNQ2 correlate, con la possibilità che tali mutazioni possano contribuire alla eziologia di altre forme di epilessie.

### *Bibliografia*

*Singh NA et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. Brain. 2003;126(12):2726-37.*

*Weckhuysen S et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. Ann Neurol. 2012;71(1):15-25.*

*Grinton BE et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1071-80. doi: 10.1111/epi.13020. Epub 2015 May 15.*

*Zara F et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. Epilepsia. 2013; 54(3):425-36.*

*Coppola G et al. A novel KCNQ2 K+ channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. Neurology 2003; 61:131-134.*





***Descrizione di un caso clinico affetto da epilessia generalizzata, disprassia ed autismo da microdelezione del cromosoma p3***

*C. Brogna<sup>1</sup>, C. Lintas<sup>1</sup>, C. Picinelli<sup>2</sup>, P. Tomaiuolo<sup>2</sup>, R. Sacco<sup>1</sup>, M. Canali<sup>1</sup>, L. Gorrieri<sup>1</sup>, G. Turturo<sup>1</sup>, A.M. Persico<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Servizio per i Disturbi del Neurosviluppo. Lab. di Psichiatria Mol. & Neurogenetica Università "Campus Bio-Medico", Roma*

*<sup>2</sup>Centro Mafalda Luce per i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, Milano*

Sono stati descritti pochi casi con microdelezione prossimale del cromosoma 3p25.3 con fenotipo non classico caratterizzato da disabilità intellettiva, epilessia, anomalie EEG, linguaggio scarso, atassia e movimenti stereotipati alle mani.

Descriviamo una ragazza di 14 anni con autismo ed epilessia con una microdelezione del cr 3 (p25.3p25.1).

Nata a termine dopo gravidanza normodecorsa. Deambulazione autonoma a 17 mesi. Ritardo nello sviluppo del linguaggio. Presenza di chiusura relazionale, impaccio motorio, disprassia oculo-motoria.

A 18 mesi crisi in apiressia tipo assenze atipiche con pdc, caduta del capo, mioclonie palpebrali a frequenza sporadica. Intorno ai 7 anni in iperpiressia episodi critici tipo assenza atipica con perdita del tono posturale. Il tracciato EEG mostravano anomalie parossistiche diffuse subcontinue in sonno, ridottesì con acido valproico e lamotrigina. L'EEG attuale è caratterizzato in veglia da attività lenta sulle regioni FCT bilaterali e scarse anomalie focali in sonno. Il fenotipo clinico è caratterizzato da disabilità intellettiva, assenza di linguaggio, impaccio motorio, disprassia oculo-motoria, iperattività, stereotipie motorie alle mani, macrocefalia, note dismorfiche cranio-facciali.

RMN cranio ed indagini metaboliche nella norma. Esami genetici per sindrome di Rett, Angelman, X fragile negativi. L'esame CGH array ha evidenziato una microdelezione de novo della regione del braccio corto del cr 3 (p25.3p25.1) contenenti i geni SLC6A11 e SLC6A1 (entrambi codificanti il trasportatore del GABA) ed il gene SYN2 (controlla le vescicole sinaptiche).

Questo caso conferma il possibile ruolo dei geni del trasportatore del GABA nell'insorgenza di crisi epilettiche e disabilità intellettiva e della sinapsina nell'insorgenza del disturbo dello spettro autistico.

***Bibliografia***

*Dikow N1, Maas B, Karch S et al. 3p25.3 microdeletion of GABA transporters SLC6A1 and SLC6A11 results in intellectual disability, epilepsy and stereotypic behavior. Am J Med Genet A. 2014 Dec;164A(12):3061-8*



## ***Epilessia focale criptogenica e parziale delezione del gene DEPDC5***

*R. Epifanio<sup>(1)</sup>, M.C. Bonaglia<sup>(2)</sup>, N. Zanotta<sup>(1)</sup>, C. Zanchi<sup>(1)</sup>, S. Marelli<sup>(2)</sup>, C. Zucca<sup>(1)</sup>*

*<sup>(1)</sup>Servizio di Neurofisiopatologia, IRCCS E Medea, Bosisio Parini*

*<sup>(2)</sup>Laboratorio di citogenetica, IRCCS E Medea, Bosisio Parini*

DEPDC5 è un componente del complesso GATOR1, un regolatore negativo del complesso mTOR. Mutazioni puntiformi del gene DEPDC5 sono state recentemente associate a un vasto spettro di sindromi epilettiche, che includono Epilessie familiari non lesionali ed Epilessie Focali Sintomatiche da malformazioni corticali (1, 2).

Il paziente, maschio di 4 3/12 anni, è nato alla 36° settimana da ICSI. L'anamnesi familiare è negativa per epilessia e convulsioni febbrili. Il bambino presentava uno sfumato ritardo dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio. Dall'età di 17/12 anni sono comparsi fenomeni critici focali prevalenti all'emisoma di destra. L'EEG all'esordio presentava anomalie epilettiformi sulle regioni centrali di sinistra con lieve tendenza alla diffusione. RM encefalo è risultata normale. QI totale: 83 (Griffiths). La terapia con VPA ha consentito di ridurre in frequenza e durata le crisi, senza ottenere un completo controllo. All'età di 310/12 anni, il tracciato polisonnografico mostrava le anomalie epilettiformi in sonno per la prima volta prevalenti sulla regioni centrali di destra. Attualmente le crisi si sono ulteriormente ridotte per frequenza (1 ogni 2-3 mesi).

L'analisi array-CGH (aCGH) ha evidenziato una microdelezione de novo all'interno del gene DEPDC5 di ~32kb.

Questo è il primo caso sporadico di microdelezione, rilevata mediante aCGH, coinvolgente unicamente e parzialmente il gene DEPDC5. Il paziente mostra un quadro clinico compatibile con una epilessia focale non-lesionale a foci variabili, per la quale sono note, ad oggi, solo mutazioni puntiformi in DEPDC5. Questi dati ribadiscono l'importanza dell'utilizzo dell'aCGH nella diagnosi delle epilessie criptogeniche (3).

### ***Bibliografia***

- 1. L.M. Dibbens et Al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. Nat Genet, 2013 May;45(5):546-51.*
- 2. S. Baulac Familial Focal Epilepsy with Focal Cortical Dysplasia Due to DEPDC5 Mutations. Ann Neurol 2015 Apr;77(4):675-83.*
- 3. Scheffer IE, Mefford HC. Epilepsy: Beyond the single nucleotide variant in epilepsy genetics. Nat Rev Neurol. 2014 Sep;10(9):490-1*



***Fenotipo epilettico associato a mutazioni puntiformi del gene mt-ATPasi6  
(sindrome NARP/MILS)***

*L. Licchetta, C. La Morgia, F. Bisulli, P. Avoni, B. Mostacci, L. Ferri, L. Di Vito, C. Stipa, R. Liguori,  
M.L. Valentino, V. Carelli, P. Tinuper*

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

Descriviamo fenotipo epilettico e caratteristiche elettroencefalografiche associate a mutazioni del gene mt-ATPasi6.

Abbiamo selezionato pazienti con sindrome NARP (neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa)/MILS (maternally-inherited Leigh syndrome) confermata dall'analisi genetica. Probandi e familiari disponibili hanno eseguito un'accurata valutazione clinica, neurofisiologica e neuroradiologica.

La casistica include 14 pazienti (M/F:5/9; età media:40.4 anni, range:14-79), 2 sporadici e 12 familiari appartenenti a 4 pedigree. La mutazione T8993G del gene ATP6 era presente in 13 (3 carrier asintomatiche); in 1 caso sporadico è stata identificata una mutazione de novo mai riportata prima. Sette pazienti esordivano con un ritardo psicomotorio nei primi mesi di vita, 4 con disturbo visivo in età giovane adulta: 2 di questi sviluppavano una sindrome NARP incompleta (eteroplasmia: 40%, 60%). Quattro dei 7 pazienti con esordio precoce presentavano crisi epilettiche (range età esordio: primi mesi-25 anni): 3 avevano rare crisi tonico-clonico/atoniche, mentre un paziente mostrava un quadro di epilessia mioclonica progressiva (eteroplasmia: 80%). Sei casi presentavano alterazioni EEG in assenza di manifestazioni critiche: anomalie epilettiformi/con aspetto parossistico diffuse (2 casi), bouffées di onde lente puntute di ampio voltaggio (2 casi), globale rallentamento dell'attività di fondo (2 casi). La RMN encefalo evidenziava lesioni del tronco e gangli della base suggestivi di MILS in 5 pazienti.

L'epilessia si manifesta nel 28% dei pazienti con sindrome NARP/MILS, soprattutto ad esordio precoce. Il 43% dei casi presenta solo alterazioni EEG. La severità clinica e del fenotipo epilettico presenta una considerevole variabilità intrafamiliar, possibilmente correlata alla percentuale di mutante del mt-DNA.



***Epilessia e mutazione in PCDH19: variabilità fenotipica in una nuova famiglia***

T. Messina<sup>(1)</sup>, A. Boni<sup>(1)</sup>, E. Parrini<sup>(2)</sup>, R. Guerrini<sup>(2)</sup>, A. Biancardi<sup>(3)</sup>, B. Gruppioni<sup>(3)</sup>, M. Manfredini<sup>(3)</sup>,  
A. Russo<sup>(1)</sup>, G. Gobbi<sup>(1)</sup>, M. Santucci<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>UOC di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS "Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>(2)</sup>Clinica di Neurologia Pediatrica, AOU Meyer – Università di Firenze, Firenze

<sup>(3)</sup>UOS NPIA Centro Regionale Disabilità Linguistiche e Cognitive, AUSL Bologna, Bologna

Mutazione del gene della protocaderina 19 (PCDH19) è una causa riconosciuta di epilessia in femmine; il quadro clinico presenta spesso caratteristiche ricorrenti, ma è stata anche sottolineata variabilità fenotipica (1,2,3). Presentiamo 3 nuovi casi in una famiglia nucleare, 2 sorelle gemelle e la madre, che documentano questo aspetto.

C.V. F, 10 aa: nata da gravidanza gemellare bicoriale, a 34 settimane da TC, lieve distress respiratorio. A 14 mesi prime crisi tonico-vibrotorie, in cluster prolungato. Segue ritardo psicomotorio, con disturbo del linguaggio. Per circa 3 aa, terapia CBZ e CNZ, poche isolate crisi. Altri 2 cluster di crisi in iperpiressia a 4 anni. In terapia con CBZ e LVT, non si ripetono nei successivi 6 anni di follow-up; disabilità intellettiva moderata. RM encefalo normale. Indagini genetiche: CGH-array e SCN1A negativi; PCDH19: delezione in esone 5.

L'indagine è stata estesa alla sorella gemella ed ai genitori, con risultato positivo nella prima e nella madre.

C.A. (10 aa): gemella bicoriale di C.V. Nata a 34 settimane da TC, lieve distress respiratorio. Non ha mai presentato crisi epilettiche. RM encefalo: in T2, area di iperintensità della sostanza bianca, in paratrigonale destra. Ritardo del linguaggio, poi disabilità intellettiva lieve; disturbo emozionale.

S.M. madre di C.V. e C.A.: riferite sincopi in adolescenza, deficit del fattore V di Leiden; sintomatologia ansioso-depressiva, assenza di deficit intellettivi.

Questa famiglia nucleare, con mutazione inabituale di PCDH19, conferma la variabilità fenotipica in questa anomalia genetica, allargando il fenotipo in cui può essere ritrovata a disturbi di sviluppo in assenza di epilessia.

***Bibliografia***

Dibbens LM et al., *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):776-8

Marini C et al, *Epilepsia.* 2012 Dec;53(12):2111-9

Specchio N et al., *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):1251-7



## *Variante a significato incerto del gene DOCK7: descrizione di un caso clinico*

*E. Musto<sup>(1)</sup>, I. Contaldo<sup>(1)</sup>, C. Brogna<sup>(1)</sup>, D. Romeo<sup>(1)</sup>, M.L. Gambardella<sup>(1)</sup>, M. Quintiliani<sup>(1)</sup>,  
R. Scalise<sup>(1)</sup>, G. Ferrantini<sup>(1)</sup>, R. Guerrini<sup>(2)</sup>, E. Parrini<sup>(2)</sup>, D. Battaglia<sup>(1)</sup>*

<sup>(1)</sup>Neuropsichiatria infantile, Fondazione Policlinico A. Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>(2)</sup>Neurologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze

Bambino di 11 anni con grave disabilità cognitiva, disturbo dello spettro autistico, note dismorfiche, cecità corticale, strabismo ed epilessia farmacoresistente. Esordio delle crisi a 3 anni. Le crisi sono state polimorfe (focali ipomotorie, crisi toniche e generalizzate) a frequenza plurisettimanale/pluriquotidiane. La RMN evidenzia atrofia corticale e sospetta ipoplasia vermiana. Esami metabolici di base negativi, CGH array, FMR1 e riarrangiamenti subtelomerici (negativi). Ricerca mutazioni ATRX, FOXG1, CDKL5, STBX1, geni associati alla S. di Pitt Hopkins negativa. Positività per HLA-DQA1 e DQB1, per cui ha intrapreso alimentazione aglutinata.

Il pannello NGS di 95 geni per epilessia eseguito presso il Laboratorio di Neurogenetica dell'AOU Meyer ha evidenziato una variante missenso a significato incerto in eterozigosi nel gene DOCK7, non descritta in letteratura. Esame in corso sui genitori.

DOCK7 è un membro della superfamiglia delle proteine correlate a DOCK180, che svolgono un ruolo in diversi processi del sistema nervoso centrale con implicazione in numerose patologie neurodegenerative e neuropsichiatriche. In letteratura sono descritti pazienti con quadro clinico di disabilità cognitiva grave, cecità corticale ed epilessia severa, con varianti in eterozigosi del gene DOCK7 (c.2510delA e c.3709C>T in una famiglia, c.983C>G e c.6232G>T nel probando di una seconda famiglia). Lo scopo della descrizione è contribuire alla caratterizzazione del fenotipo elettroclinico del paziente. Inoltre, dato che il modello di trasmissione delle patologie associate a DOCK7 è autosomico recessivo, sono in corso approfondimenti per completare il sequenziamento della porzione codificante di DOCK7 non sequenziata (pari al 5,5% della coding region) e per identificare eventuali riarrangiamenti genomici del gene.

### *Bibliografia*

*Dock protein family in brain development and neurological disease. Shi L. Commun Integr Biol. 2013 Nov 1;6(6):e26839. doi: 10.4161/cib.26839. Epub 2013 Nov 13. Review.*

*Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness. Perrault I, Hamdan FF, Rio M, Capo-Chichi JM, Boddaert N, Décarie JC, Maranda B, Nabbout R, Sylvain M, Lortie A, Roux PP, Rossignol E, Gérard X, Barcia G, Berquin P, Munnich A, Rouleau GA, Kaplan J, Rozet JM, Michaud JL. Am J Hum Genet. 2014 Jun 5;94(6):891-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.012. Epub 2014 May 8.*

*Yamauchi, J., Miyamoto, Y., Chan, J.R., and Tanoue, A. (2008). ErbB2 directly activates the exchange factor Dock7 to promote Schwann cell migration. J. Cell Biol. 181, 351–365.*



**Ragazza con epilessia focale ad esordio neonatale, mioclonie, disabilità cognitiva medio-grave, disturbo del movimento e singola variante di TBC1D24**

M. Perulli<sup>(1)</sup>, I. Contaldo<sup>(1)</sup>, D. Ranalli<sup>(1)</sup>, V. De Clemente<sup>(1)</sup>, G. Leo<sup>(1)</sup>, E. Losito<sup>(1)</sup>, D. Chieffo<sup>(1)</sup>, V. Arcangeli<sup>(1)</sup>, E. Parrini<sup>(2)</sup>, R. Guerrini<sup>(2)</sup>, D. Battaglia<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Neuropsichiatria Infantile, Fondazione policlinico A. Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>(2)</sup>Neurologia Pediatrica, AOU Meyer, Università di Firenze, Firenze

Ragazza di 17 anni con epilessia focale, mioclonie, disabilità cognitiva medio-grave e disturbo del movimento. Alla nascita crisi emicloniche dx, trattate con PB, sostituito con VPA a 2,8 anni.

A 7aa e 8ms comparsa di mioclonie associate a PO diffuse ritmiche. A 10 anni si osservano movimenti involontari coreiformi. A 15 anni crisi focali pluriquotidiane, viene aggiunto ETS con beneficio. All'ultimo controllo QIT (WISC-3) di 43 (QIV 45 QIP 53). Non crisi da 2aa; all'EEG persistono rare anomalie multifocali, attivate dal sonno. Nel corso del follow-up, eseguiti esami metabolici risultati negativi, RMN seriate che hanno evidenziato anomalie specifiche della SB, CGH-array che ha evidenziato del/dup non patogenetiche, ereditate dai genitori.

Il pannello NGS di 95 geni per epilessie eseguito presso il laboratorio di Neurogenetica dell'AOU-Meyer ha evidenziato una variante in eterozigosi di incerto significato nel gene TBC1D24 (chr16:p13.3) per la quale sono in corso approfondimenti. TBC1D24 codifica per una proteina GTP-asi attivante TBC/RABGAP che sembra esser coinvolta nella regolazione del trasporto vescicolare, dello sviluppo assonico e dendritico. Mutazioni del gene sono descritte in associazione a sordità (DFNB86, DFNA85)<sup>2</sup>, grave encefalopatia epilettica (EIEE16)<sup>3</sup>, sindrome DOORS ed Epilessia mioclonica infantile familiare (FIME), associata<sup>4</sup> o meno<sup>5</sup> a disabilità intellettiva.

La nostra paziente mostra caratteristiche in comune con i casi descritti in letteratura in associazione a mutazioni di TBC1D24, pur con aspetti peculiari che potrebbero ampliarne lo spettro clinico. Dato che il modello di trasmissione delle epilessie associate a TBC1D24 è autosomico recessivo, sono in corso approfondimenti per escludere delezioni/duplicazioni intrageniche di TBC1D24.

**Bibliografia**

1. Falace A, Buhler E, Fadda M, et al. TBC1D24 regulates neuronal migration and maturation through modulation of the ARF6-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(6):2337-42. doi:10.1073/pnas.1316294111.
2. Rehman AU, Santos-Cortez RLP, Morell RJ, et al. Mutations in TBC1D24, a gene associated with epilepsy, also cause nonsyndromic deafness DFNB86. *Am J Hum Genet*. 2014;94(1):144-52. doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.004.
3. Milh M, Falace A, Villeneuve N, et al. Novel Compound Heterozygous Mutations in TBC1D24 Cause Familial Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy. *Hum Mutat*. 2013;34(6):869-872. doi:10.1002/humu.22318.
4. Poulat A-L, Ville D, de Bellescize J, et al. Homozygous TBC1D24 mutation in two siblings with familial infantile myoclonic epilepsy (FIME) and moderate intellectual disability. *Epilepsy Res*. 2015;111:72-7. doi:10.1016/j.epilepsyres.2015.01.008.
5. De Falco FA, Majello L, Santangelo R, Stabile M, Bricarelli FD, Zara F. Familial infantile myoclonic epilepsy: Clinical features in a large kindred with autosomal recessive inheritance. *Epilepsia*. 2001;42(12):1541-1548. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.26701.x.



## ***Mutazione del gene DEPDC5 in bambino con epilessia temporale e ritardo psicomotorio***

*F. Pinto, M.S. Vari, G. Giudizioso, M. De Carli, M.M. Mancardi, M.G. Baglietto, F. Zara, P. Striano*

*U.O.C. Neuroscienze, Istituto G. Gaslini, Genova*

Descrizione di un paziente con epilessia focale temporale non familiare in cui è stata riscontrata una mutazione in eterozigosi del gene DEPDC5

Epilessia esordita a 8 mesi con episodi di deviazione dello sguardo verso destra con consensuale deviazione del capo di breve durata e a risoluzione spontanea e lieve ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio (deambulazione autonoma a 18 mesi). All'EEG presenza di anomalie epilettiche in sede temporale anteriore di sinistra con tendenza alla diffusione. Neuroimaging (1.5 T) normale. Gli accertamenti genetici eseguiti (CGH-array e pannello 19 geni epilessia) sono risultati negativi. Il successivo approfondimento con il Childhood Epilepsy Panel (CHE 85, Amplexa Genetics®) ha evidenziato una mutazione in eterozigosi sul dominio DEP contenente il gene DEPDC5 (c.2620C>T → p.Arg874Ter).

I nostri risultati rafforzano l'associazione di mutazioni in DEPDC5 con epilessie focali e ne estendono il fenotipo ad altre epilessie focali genetiche dell'infanzia. L'osservazione conferma inoltre l'utilità di indagine genetiche con tecniche di NGS nella inquadratura genetica delle epilessie dell'età pediatrica, con potenziali implicazioni terapeutiche di consulenza genetica.

### *Bibliografia*

*Lal et al, "DEPDC5 Mutations in Genetic Focal Epilepsies of Childhood", Ann Neurol 2014; 75: 788-792*



***Epilessia farmacoresistente, ritardo mentale e disturbi psichiatrici in un paziente con duplicazione 8p23.2***

*C. Pizzamiglio, G. Strigaro, P. Barbero, C. Varrasi, R. Cantello*

*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Le duplicazioni delle porzioni distali del braccio corto del cromosoma 8 causano alterazioni fenotipiche altamente variabili da molto lievi a severe e comprendono disturbi del linguaggio, autismo e difficoltà di apprendimento.

Uomo di 32 anni, nato a termine da parto eutocico. Nessuna familiarità per epilessia. Nei primi mesi di vita comparsa di crisi epilettiche caratterizzate da cianosi al volto e perdita del contatto. Dai 13 anni evidenza di ritardo mentale, ecolalia e stereotipie motorie. All'EEG: sporadiche anomalie a tipo punta sulle regioni centro-posteriori di destra e sul vertice anteriore. Attualmente il paziente è affetto da epilessia farmacoresistente e presenta crisi generalizzate tonico-cloniche ed episodi di arresto psicomotorio con cadenza mensile. In politerapia con levetiracetam e topiramato. Il quadro psicopatologico è dominato da un grave ritardo mentale, psicosi e sintomatologia ossessivo-compulsiva.

L'array CGH ha evidenziato una micro-duplicazione 8p23.2 di 517-650 Kb. Tale regione comprende una buona parte del gene CSMD1 (CUB and Sushi multiple domains-1) e ne causa dunque una parziale duplicazione. La proteina CSMD1 è altamente espressa nel SNC e svolge un'importante funzione nello sviluppo neuronale e nella regolazione del sistema del complemento.

La duplicazione osservata supporta l'ipotesi di un ruolo causativo della proteina CSMD1 nello sviluppo di ritardo mentale, epilessia e disturbi del comportamento.

***Bibliografia***

*Glancy M, Barnicoat A, Vijeratnam R, de Souza S, Gilmore J, Huang S, Maloney VK, Thomas NS, Bunyan DJ, Jackson A, Barber JC. Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. Eur J Hum Genet. 2009 Jan;17(1):37-43.*  
*Nucaro A, Pisano T, Chillotti I, Montaldo C, Pruna D. Chromosome 8p23.2-pter: a critical region for mental retardation, autism and epilepsy? Clin Genet. 2011 Apr;79(4):394-5.*





## ***Epilessia con crisi miocloniche e fotosensibilità in paziente con delezione distale del cromosoma 15 comprendente il gene CHD2***

*M. Quintiliani<sup>(1)</sup>, I. Contaldo<sup>(1)</sup>, C. Veredice<sup>(2)</sup>, F. Bianco<sup>(1)</sup>, D. Orteschi<sup>(3)</sup>, M.C. Stefanini<sup>(1)</sup>, D. Lettori<sup>(4)</sup>, F. Guzzetta<sup>(1)</sup>, M. Zollino<sup>(3)</sup>, G. Tamburrino<sup>(5)</sup>, D. Battaglia<sup>(1)</sup>*

<sup>(1)</sup>Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>(2)</sup>Neuroriabilitazione Pediatrica - presidio di Santa Marinella, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>(3)</sup>Genetica Medica, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>(4)</sup>Neuroriabilitazione Pediatrica di Palidoro, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>(5)</sup>Neurochirurgia Infantile, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Descriviamo un caso di epilessia farmaco-resistente con crisi miocloniche e spiccata fotosensibilità, associata a ipotiroidismo, anomalia cardiaca congenita, ipoplasia del verme cerebellare inferiore e note dismorfiche, in cui è stata riscontrata una delezione distale del cromosoma 15. L'esordio della sintomatologia critica è avvenuto a 6 mesi con uno stato di male epilettico in iperpiressia. Da allora, la bambina ha presentato episodi critici a frequenza pluriquotidiana caratterizzati da rapida revulsione dei globi oculari mioclonie palpebrali, e, talora, mioclonie massive con caduta del capo o caduta a terra. Veniva inoltre riscontrata risposta fotoparossistica ai pattern luminosi di media-alta frequenza. La fotosensibilità si riduceva con l'uso di lenti filtranti Zeiss Clarlet durante l'esposizione alla luce solare. Nel corso dell'evoluzione clinica, la bambina ha presentato episodi critici prolungati di tipo focale con secondaria generalizzazione in iperpiressia e stato di male tonico. Sono stati effettuati numerosi tentativi terapeutici con AEDs in diversa associazione e cicli di corticosteroidi. Recentemente è stato posizionato uno stimolatore vagale. Riguardo lo sviluppo psicomotorio, attualmente la paziente presenta una disabilità cognitiva di grave entità.

Il caso è già stato descritto dalla nostra équipe (*Epilepsia*, 50(7):1810–1815, 2009) prima che in letteratura venissero riconosciute come patogenetiche, per le encefalopatie epilettiche, alcune mutazioni del gene CHD2. L'esposizione della storia clinica della paziente attualmente suscita interesse per la descrizione del follow up di circa 10 anni in una rara condizione genetica individuata recentemente in letteratura medica.

### *Bibliografia*

*Early onset myoclonic epilepsy and 15q26 microdeletion: Observation of the first case. Epilepsia, 50(7):1810–1815, 2009*

*CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. BRAIN 2015; 138; 1198–1207*

*Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. Nat Genet. 2013 July ;*



## **Utilità del Next generation sequencing nelle epilessie infantili di difficile inquadramento eziologico**

*B. Salis<sup>(1)</sup>, B. Castellotti<sup>(2)</sup>, F. Ragona<sup>(3)</sup>, E. Freri<sup>(3)</sup>, E. Piazza<sup>(3)</sup>, J.C. Di Francesco<sup>(4)</sup>, S. Magri<sup>(2)</sup>, L. Canafoglia<sup>(5)</sup>, S. Franceschetti<sup>(6)</sup>, C. Gellera<sup>(7)</sup>, T. Granata<sup>(8)</sup>*

*<sup>(1)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano, Scuola di Dottorato - Scienze Biomediche - Università di Sassari, Milano/Sassari*

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

*<sup>(3)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

*<sup>(4)</sup>Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano, Neurologia, Osp. San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza, Milano/Monza*

*<sup>(5)</sup>Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

*<sup>(6)</sup>Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

*<sup>(7)</sup>SOSD Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, U.O. Patologia Clinica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

*<sup>(8)</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano*

Identificare, mediante Next Generation Sequencing, varianti geniche patogenetiche in epilessie di difficile inquadramento eziologico.

Abbiamo selezionato 55 pazienti pediatrici, affetti da encefalopatia epilettica (32 pz), epilessia generalizzata (11 pz) e epilessia focale (12 pz), che avevano già eseguito analisi citogenetiche o di singoli geni mediante approccio Sanger. Genetisti e clinici hanno improntato un pannello da 57 geni, applicato a 37 pazienti, mediante TruSeq Custom Amplicon (Illumina). È stato poi preparato un secondo pannello, utilizzando Nextera Rapid Capture e ampliando il numero dei geni a 93, col quale sono stati analizzati 21 pazienti (3 dei quali già sottoposti a TruSeq).

Con TruSeq, sono state individuate varianti patogenetiche in 4 pazienti dei 37 analizzati (11%), tutti affetti da encefalopatia epilettica, esordita nel primo anno di vita. I geni causativi sono CDKL5 (2 pz), FOXP1 e KCNQ3.

Mediante Nextera, sono state individuate mutazioni patogenetiche in 5 dei 21 pazienti analizzati (24%): GABRB3 in un paziente con epilessia mioclonica e in un paziente con epilessia generalizzata e mioclono corticale, mutazioni di SCN1A e SCN2A in un paziente con sindrome di Dravet, TBC1D24 in un paziente con epilessia focale, mioclono corticale, ritardo cognitivo e attacchi plegici ricorrenti e SLC2A1 in un paziente con epilessia focale e eterotopia periventricolare bilaterale.

Nella nostra coorte, il tasso diagnostico è rispettivamente 11% con TruSeq e 24% con Nextera. Il nostro studio conferma l'utilità di queste tecniche nella diagnosi delle epilessie infantili di difficile inquadramento eziologico, sottolineando l'importanza della discussione tra clinici e genetisti per valutare la significatività dei risultati ottenuti.

### *Bibliografia*

*Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. Ream MA, Patel AD, Epilepsia. 2015 Oct;56(10):1505-14*

*Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. Mercimek-Mahmutoglu S, Epilepsia. 2015 May;56(5):707-16*

*Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. Lemke JR, Epilepsia. 2012 Aug;53(8):1387-98*



***Crisi convulsive ed anomalie EEG in pazienti con microdelezione interstiziale 22q11.2: descrizione di due casi***

*L. Siri, R. Gaggero, L. Maritano, G. Bricca, A. Antolini, G. Fichera, A. Cohen*

*Pediatria, Ospedale San Paolo Savona*

Le crisi convulsive si riscontrano in circa il 21% dei pazienti con sindrome da delezione 22q 11.2: nella maggioranza sono crisi secondarie ad ipocalcemia. Sono anche riportate crisi non scatenate dall'ipocalcemia nel 7%; in tali casi l'epilessia generalizzata è una manifestazione primaria della sindrome, probabilmente correlata con i geni coinvolti nella delezione del cromosoma 22 (tra i quali vi sono ad esempio quelli dell'epilessia parziale con focalità variabile).

I due casi hanno effettuato registrazioni EEG, valutazioni neurologiche seriate e neuroimmagini. paziente 26 anni, sesso femminile, affetta da Sindrome di Di George ed epilessia generalizzata idiopatica.

La prima paziente (30 anni) presenta cardiopatia, agenesia del palato molle operata, dimorfismi, obesità, bassa statura, ritardo mentale di grado medio ed ipocalcemia. A 6 anni esordio di epilessia. Le crisi epilettiche si sono verificate anche in condizioni di normocalcemia e hanno richiesto terapia anti-epilettica. La seconda paziente (11 anni) presenta cardiopatia, dimorfismi, ritardo mentale di grado lieve ed ipocalcemia. A 9 anni due crisi generalizzate prolungate con riscontro di ipocalcemia. Dopo l'introduzione di terapia con carbonato di calcio e vitamina D non si sono più verificate crisi convulsive.

La prima paziente appartiene al piccolo gruppo di casi di Sindrome di Di George con associata epilessia generalizzata idiopatica. Le anomalie epilettiche intercritiche, la persistenza di crisi anche in condizioni di normocalcemia e la necessità di assumere AED per controllare le crisi dimostrano la natura epilettica delle manifestazioni cliniche. La seconda paziente invece ha presentato crisi convulsive correlate ad ipocalcemia.