



46^o CONGRESSO NAZIONALE
Lega Italiana Contro l'Epilessia
Napoli, 7-9 GIUGNO 2023

Libro degli abstract

Comunicazioni Libere

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

Sclerosi tuberosa in età adulta: focus su prognosi dell'epilessia e sospensione della terapia

L. Licchetta¹, C. Stipa¹, G. Bruschi², B. Mostacci¹, R. Minardi¹, A. Boni¹, L. Muccioli², L. Ferri², P. Tinuper², F. Bisulli^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of European Reference Network EpiCARE, Bologna

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Identificare fattori prognostici in pazienti adulti con TSC.

Studio di coorte retrospettivo su pazienti con TSC¹. Student's t-test/Fisher's exact test utilizzati per confrontare le variabili tra gruppo in Remissione (R) e in Non-Remissione (NR), distinti in base alla frequenza delle crisi all'ultimo controllo.

41 pazienti con TSC (M/F:20/21, età media: 34,3±12,2 anni), 5 (12,2%) inviati al Centro Epilessia da altri specialisti. Tutti presentavano coinvolgimento del SNC (neuroradiologico/in termini di epilessia) e multiorgano, con manifestazioni cutanee (85,4%), nefrologiche (69,2%), epatiche (39,5%), oculistiche (31,3%), cardiache (25,7%), pneumologiche (25%).

37 pazienti (90,2%) avevano epilessia (età media esordio crisi: 3,8±7,5 anni): 27 (73%) avevano esordito con spasmi/crisi focali entro 3 anni, 3 (8%) in età adolescenziale-adulta. 25 pazienti (67,6%) manifestava più tipi di crisi nel corso di malattia. 22 (59,5%) presentavano disabilità intellettiva (ID), 21 (56,8%) disturbi psichiatrici/comportamentali. L'analisi genetica evidenziava varianti patogene in *TSC1* in 9/31 testati (29%), *TSC2* in 17 (55%), negativa in 5 (16%). Dopo follow-up di 30,7±12,5 anni, 12 pazienti (32,4%) erano in R, 25 (67,6%) in NR. Nel gruppo R, l'età fine crisi era 28,2±14,1 anni; 3 (25%) avevano sospeso la terapia. Il gruppo NR mostrava esordio delle crisi più precoce ($p=0,0259$), maggior frequenza di ID ($p=0,036$) e crisi polimorfe ($p<0,001$).

Il 90,2% dei pazienti con TSC presenta epilessia, farmaco-resistente nel 67,6%. L'8% dei casi esordisce in età adulta. Esordio precoce delle crisi, ID e crisi polimorfe sono associati ad un outcome peggiore. Il 25% dei pazienti in remissione sospende la terapia, senza recidive.

Bibliografia

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021 Oct; 123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.

Effetto protettivo di pre-/post-biotici su epilettogenesi e infiammazione intestinale nella sindrome di Rett

C. De Felice^{1,2}, L. Boasiako^{1,2}, C. Fazzi^{1,2}, G. Moscaritolo³, F. Strati⁴, G. Vatti⁵, S. Bartalini⁵, F. Lotti⁶, M. Del Testa⁷, L. Fazio⁷, L. Corbini⁷, F. Marchi⁷, G. Prato⁸, S. Boeri^{8,9}, V. Scandurra¹⁰, A. Gallorini⁶, L. Fulceri⁶, S. Grosso⁶, B. Tomasini¹, S. Leoncini^{1,2}

1 U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico "Le Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) – Siena

2 Centro di Ricerca e Sperimentazione Sindrome di Rett, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico "Le Scotte" AOUS – Siena

3 Fit Express, Colle di Val d'Elsa – Siena

4 Dip. Biotecnologie e Bioscienze – Università degli Studi Milano-Bicocca

5 U.O.C. Neurologia e Neurofisiologia Clinica – Policlinico "Le Scotte" AOUS – Siena

6 U.O.C. Pediatria, Policlinico "Le Scotte" AOUS – Siena

7 Dip. Professioni Sanitarie Tecnico Diagnostiche, Policlinico "Le Scotte" AOUS, Siena

8 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile – IRCCS Istituto Giannina Gaslini – Genova

9 Dip. Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili – Università degli Studi di Genova – Genova

10 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico "S. Maria alle Scotte" AOUS – Siena

La sindrome di Rett (RTT), rara patologia progressiva del neurosviluppo legata a mutazioni del gene X-linked *MECP2*, è una condizione neuropediatrica con epilessia spesso farmacoresistente e manifestazioni gastrointestinali (1). È stata riconosciuta l'esistenza della comunicazione bidirezionale tra intestino e sistema nervoso centrale (*Gut-Brain axis*) (2). Obiettivo dello studio è la valutazione del potenziale effetto protettivo su epilettogenesi e manifestazioni gastrointestinali di due prodotti contenenti pre- e/o post-biotici [Prodotto1 (alfa-lattoalbumina ALAC+sodio butirrato NaB+inulina+fruttoligosaccaridi FOS) e Prodotto2 (NaB+ossido di zinco)].

Studio cross-over (NCT05420805): 2 periodi di trattamento (3 mesi) con assegnazione randomizzata e *wash-out* (1 mese). Sono state arruolate n=28 pazienti RTT [età media, M±SD, 20,9±11,7 anni (range 3,9–45,2)] con dosaggio Prodotto1 [n=22 (mg/kg/dì): NaB 20,2±6,6, ALAC 32,4±10,5, inulina 13,0±4,2, FOS 9,7±3,2] e Prodotto2 [n=23 (mg/kg/dì): NaB 17,1±4,9 e ossido zinco 0,18±0,05].

Manifestazioni gastrointestinali (GI) erano presenti in n=28 (100%), storia positiva per epilessia in n= 20 (71%), epilessia attiva in n=14 (50%), terapia anti-epilettica in n=24 (85,7%), frequenza mensile di crisi convulsive =19 [IQR 12,2–24,5]. Il Prodotto1 ha migliorato la sintomatologia GI (p<0,0001), tono dell'umore e comportamento (p=0,006), disfunzione respiratoria (p=0,002), attenzione/vigilanza (p=0,00004), gravità clinica (subscore MBASII p=0,005) e qualità del sonno (SDSC p=0,009). Il Prodotto2 ha migliorato la sintomatologia GI (p=0,0010), l'infiammazione intestinale (calprotectina fecale, p=0,031) e gravità clinica (subscore MBASI p=0,017). Nonostante il pattern EEG invariato, entrambi i Prodotti hanno ridotto significativamente frequenza mensile di crisi convulsive: Prodotto1 =6[IQR 4-9,75] (p=0,018) e Prodotto2 =4[IQR 2,2-13,2] (p=0,025).

entrambi i prodotti sono efficaci per la sintomatologia epilettica e GI e 2) risultano sicuri e tollerati

Bibliografia

1. Strati F, et al. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*. 2016;4(1):4.
2. Cryan JF, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 2019; 99:1877–2013.

Biomarcatori elettro-clinici, liquorali e metabolici nella Storia Naturale della Malattia di Lafora

G. d'Orsi¹, A. Farolfi², L. Muccioli^{3,4}, O. Palumbo⁴, M.T. Di Claudio¹, M.R. Bianchi¹, F. Bisulli^{3,4}, M. Carella⁵

1 Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia - UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

2 UOC Medicina Nucleare, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

3 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

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

5 UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Promettenti strategie terapeutiche della Malattia di Lafora (ML), una forma rara di epilessia mioclonica progressiva, richiedono la ricerca di marcatori di diagnosi precoce e di progressione della malattia.

Abbiamo valutato le caratteristiche elettro-cliniche evolutive in correlazione con biomarcatori liquorali (A β 42, p-tau181 and t-tauAg) e metabolici (18F-FDG e 18F-Flutemetamol PET) di neurodegenerazione in cinque famiglie pugliesi con ML.

Stadi elettro-clinici: Fase iniziale: epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate seguite dopo 2-12 mesi da mioclono; anomalie epilettiformi diffuse. Fase intermedia (dopo 2 anni dall'esordio della malattia): epilessia e mioclono farmacoresistenti associati ad una progressiva demenza e a sindrome cerebellare; rallentamento dell'attività di fondo con anomalie epilettiformi diffuse e prevalenti sulle derivazioni posteriori associate a mioclonie focali e diffuse. Fase tardiva (dopo 7 \pm 1.41 anni dall'esordio della malattia): demenza di grado severo; complicanze internistiche; stati epilettici motori refrattari con frequenti anomalie lente ed epilettiformi, diffuse e focali. 2- I biomarcatori di neurodegenerazione liquorali suggeriscono un pattern di tipo non-Alzheimer; 3- 80% dei pazienti mostrano un più severo ipometabolismo nella fase intermedia rispetto alla fase iniziale, in particolare del lobo temporale e del talamo.

L'integrazione dei dati elettro-clinici, liquorali e metabolici permette un monitoraggio della progressione della ML.

Bibliografia

1. Pondrelli F, Muccioli L, Licchetta L, Mostacci B, Zenesini C, Tinuper P, Vignatelli L, Bisulli F. Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 362. doi: 10.1186/s13023-021-01989-w.
2. d'Orsi G, Di Claudio MT, Palumbo O and Carella M. Electro-clinical features and management of the late stage of Lafora disease. *Front Neurol* 2022; 13:969297. doi: 10.3389/fneur.2022.969297
3. Muccioli L, Farolfi A, Pondrelli F, d'Orsi G, Michelucci R, Freri E, Canafoglia L, Licchetta L, Toni F, Bonfiglioli R, Civollani S, Pettinato C, Maietti E, Marotta G, Fanti S, Tinuper P, Bisulli F. FDG-PET assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Dec 19.

Utilizzo del perampanel in soggetti affetti da epilessia generalizzata idiopatica: uno studio “real world”

I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, A. Giugno¹, I. Martino¹, L. Marino¹, C. Fratto¹, F. Cozza², A. Gambardella¹.

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

² Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi “Magna Graecia” Catanzaro

Sono stati arruolati 29 pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (età media: 27.5±14 anni), di cui 13 (44.8%) aventi diagnosi di epilessia con assenze dell'infanzia/adolescenza, 11 (37.9%) di epilessia mioclonica giovanile e 5 (17.2%) di epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche¹. Tutti i soggetti hanno effettuato visite al baseline e a 3, 6, 12 mesi dall'inizio del trattamento con Perampanel, collezionando dati relativi a frequenza delle crisi, eventi avversi, sospensione del trattamento. I pazienti che hanno superato 12 mesi di trattamento (24/29) sono stati monitorati fino a 36.2±19.8 mesi. L'efficacia è stata valutata in termini di variazione della frequenza delle crisi: libertà da crisi, riduzione ≥50%, riduzione <50%, nessuna modifica, peggioramento.

Il Perampanel (dose media utilizzata= 6mg) è stato assunto in combinazione ad un altro farmaco anti-crisi in 16/27 pazienti ed in 13/29 si è potuto procedere alla semplificazione della terapia. La libertà da crisi è stata raggiunta in 28/29 soggetti a 3 mesi, 26/29 a 6 mesi, 23/29 a 12 mesi e 16/24 al tempo di 36.2±19.8 mesi. Nessun paziente arruolato ha registrato riduzione <50%, peggioramento e nessuna modifica delle crisi. In 4/29 pazienti si sono verificati eventi avversi che in un caso hanno necessitato la sospensione della terapia dopo 24 mesi.

L'utilizzo del Perampanel in forme di epilessia generalizzata idiopatica ha mostrato buona efficacia e tollerabilità, confermatesi anche in un più lungo periodo di osservazione.

Bibliografia

1. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-1499.
2. French JA, Wechsler RT, Trinka E, Brandt C, O'Brien TJ, Patten A, Salah A, Malhotra M. Long-term open-label perampanel: Generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;7(3):393-405.
3. Labate A, Fortunato F, Giugno A, Martino I, Caligiuri ME, Gambardella A. Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1389-1394

Cannabidiolo altamente purificato nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti, l'esperienza di un singolo centro: outcome epilettologico ed impatto su qualità di vita e sonno in una coorte di pazienti pediatrici ed adulti

G. Ferrera^{1,2}, E. Ricci^{1,2}, A. Vignoli^{2,3}, I. Viganò¹, V. Chiesa¹, G. Tumminelli¹, D. Caputo¹, E. Zambrelli¹, F. La Briola¹, E. Schiavon¹, K. Turner¹, M.P. Canevini^{1,2}

1 Centro Regionale per l'Epilessia-Medicina del Sonno, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

2 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

3 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Il Cannabidiolo (CBD) è stato recentemente approvato per il trattamento di alcune epilessie farmacoresistenti. Studi preliminari hanno ipotizzato un suo beneficio anche sulla qualità della vita, sul comportamento, sull'umore e sul sonno; sono ad oggi disponibili poche valutazioni standardizzate. Un comune effetto avverso iniziale è la sonnolenza diurna, poco studiata nel lungo termine. Il presente studio ha valutato l'effetto del CBD altamente purificato sulla frequenza critica, la qualità della vita, aspetti comportamentali e sul sonno in una coorte di pazienti.

Studio prospettico su 6 bambini e 12 adulti con sindrome di Lennox Gastaut/Sclerosi Tuberosa. Oltre all'analisi dell'outcome epilettologico, ottenuti dati standardizzati, secondo timing predefinito, sulle caratteristiche del sonno, sul profilo comportamentale, sulla qualità di vita e sullo stress parentale (scale SDSC, PSQI, CBCL, QOL-DM, PSI).

Follow up medio 8 mesi. Riduzione della frequenza critica in 12/18 pazienti; in 6/12, frequenza riduzione > 50%, un paziente seizure free. Nessun effetto statisticamente significativo del CBD sul sonno o sulla sonnolenza diurna. Non effetti significativi sullo stress parentale. Tuttavia, emerso un effetto positivo sulla qualità della vita ($p=0.05$), in particolare nel sottoscala interazioni sociali.

Il CBD si conferma, nella nostra coorte, un farmaco efficace sulla riduzione della frequenza critica. Non è emerso peggioramento della sonnolenza diurna. Inoltre, riportiamo un impatto positivo del farmaco sulla qualità della vita, in particolare sulle relazioni interpersonali. Tale miglioramento rafforza la già ipotizzata possibile applicazione del CBD in altre condizioni di disabilità complessa con ricaduta sulla qualità della vita (es. disturbo dello spettro autistico).

CBCL= Child Behavior Checklist; QOL-DM= Quality of Life- Disability Measure; PSI= Parental Stress index; SDSC= Sleep Disturbance Scale for Children; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index.

Bibliografia

1. Liguori, C., Toledo, M., & Kothare, S. (2021). Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep medicine reviews*, 60, 101559. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101559>
2. Anderson, C. L., Evans, V., Gorham, L., Liu, Z., Johnson, C. R., & Carney, P. R. (2021). Seizure frequency, quality of life, behavior, cognition, and sleep in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsy & behavior: E&B*, 124, 108325. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108325>
3. Silva, E. A. D., Junior, Medeiros, W. M. B., Torro, N., Sousa, J. M. M., Almeida, I. B. C. M., Costa, F. B. D., Pontes, K. M., Nunes, E. L. G., Rosa, M. D. D., & Albuquerque, K. L. G. D. (2022). Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 44, e20200149. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>

Rufinamide e farmaci durante l'anestesia: una interazione non nota?

S.I. Piras¹, R. Roberti², E. Russo², C. Testoni³, L. Di Vito¹, C. Cancellarini³, R. Michelucci¹, P. Tinuper⁴, F. Bisulli^{1,5}, B. Mostacci¹

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center- full member of the ERN EpiCARE, Bologna

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

3 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

4 Università di Bologna

5 Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Università di Bologna

Dopo l'osservazione prospettica di due casi di tossicità da rufinamide successivi a interventi chirurgici in anestesia generale, a nostra conoscenza mai precedentemente segnalata, si è valutato l'effetto dei farmaci utilizzati nelle procedure chirurgiche sui livelli plasmatici di rufinamide.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente sottoposti a procedure chirurgiche in corso di terapia cronica con rufinamide.

Nove pazienti (M: F 6:3, range età 19-56 anni) sono stati sottoposti a 12 procedure chirurgiche, con documentato utilizzo di fentanil e propofol in 9/12 interventi. La dose mediana di rufinamide pre-intervento era di 2400 mg/die (range 800-2400 mg/die).

Dopo 9/12 procedure chirurgiche, dal primo giorno post-operatorio sono stati riportati eventi avversi, principalmente instabilità posturale (5/9), disturbi della visione (diplopia e/o visione offuscata 4/9), vertigine (3/9), inappetenza (3/9), vomito (2/9), di durata prolungata (in 2 casi fino al cinquantesimo giorno post-operatorio). L'andamento dei livelli plasmatici di rufinamide ha mostrato un progressivo incremento del rapporto concentrazione/dose (mediana basale 0.006 mcg/ml x 1/mg) dal primo giorno post-intervento, con picchi fino a 8 volte superiori al basale dopo circa due settimane. In un caso, nonostante la lenta tendenza alla riduzione, livelli plasmatici superiori a quelli preoperatori persistevano a distanza di circa 4 mesi

L'esistenza di un'interazione farmacologica tra almeno uno dei farmaci usati durante procedure chirurgiche e rufinamide necessita di ulteriore approfondimento. Nella pratica clinica la tossicità da rufinamide dovrebbe essere tenuta in considerazione come possibile causa di effetti avversi prolungati in seguito ad anestesia generale.

Perampanel come unico add-on nel trattamento dell'epilessia in pazienti anziani: dati real-world da uno studio retrospettivo, multicentrico, osservazionale (PEROC)

P.A. Bruno¹, S. Gasparini^{1,2}, A. Pascarella¹, L. Manzo¹, O. Marsico¹, V. Cianci², S. Neri¹, A. Iudice³, F. Bisulli⁴, P. Bonanni⁵, E. Caggia⁶, A. D'Aniello⁷, C. Di Bonaventura⁸, J.C. Di Francesco⁹, E. Domina¹⁰, F. Dono¹¹, A. Gambardella^{1,12}, C. Marini¹³, A. Marrelli¹⁴, S. Matricardi¹³, A. Morano⁷, F. Paladin¹⁵, R. Renna¹⁶, P. Striano^{17,18}, M. Ascoli¹⁹, M. Piccioli²⁰, A. La Neve²¹, E. Le Piane²², E. Ferlazzo^{1,2}, U. Aguglia^{1,2}, Gruppo di Studio PEROC.

1 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia, Catanzaro

2 Centro Regionale per l'Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

3 Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Pisa

4 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

5 Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Istituto Scientifico, IRCCS Eugenio Medea, Treviso

6 Unità di Neurologia, Ospedale Giovanni Paolo II, Ragusa

7 IRCCS Neuromed, Pozzilli

8 Unità di Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università "Sapienza" di Roma

9 Dipartimento di Neurologia, Ospedale ASST S. Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

10 U.C. Neurologia, Ospedale Maggiore di Lodi ASST, Lodi

11 Dip.to di Neuroscienze, Immagini e Scienze Cliniche, Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

12 Clinica Neurologica, Università Magna Græcia, Catanzaro

13 U.O. di Neurologia e Psichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico G. Salesi, Ospedali Riuniti di Ancona

14 Unità Operativa di Neurofisiopatologia, Centro Epilessia, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

15 Unità di Neurologia, Centro Epilessia, Venezia

16 Unità di Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, IFO, Roma

17 IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

18 Dip.to di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materno-Infantile, Università di Genova

19 Unità di Neurologia, Ospedale Marche Nord, Pesaro

20 UOC Neurologia, PO San Filippo Neri, ASL Roma1, Roma

21 Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari

22 Dipartimento di Neurologia, Ospedale Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

Lo scopo di questo studio è valutare efficacia e tollerabilità del Perampanel (PER) come unico add-on nel trattamento dell'epilessia in pazienti anziani (≥ 65 anni) [1].

Abbiamo condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico effettuando un'analisi di un sottogruppo di pazienti anziani inclusi in un precedente lavoro su pazienti adulti che ricevevano PER come unico trattamento aggiuntivo [2]. Sono stati registrati i seguenti outcome a 3, 6 e 12 mesi dall'introduzione di PER: riduzione della frequenza delle crisi $\geq 50\%$, libertà dalle crisi, tasso di ritenzione e di interruzione del trattamento, incidenza di eventi avversi (EA).

Il campione comprendeva 64 soggetti (34 donne, 53,1%; età mediana: 74,6 anni), con epilessia focale (87,5%), generalizzata (10,9%) e indeterminata (1,6%). Le dosi giornaliere mediane di PER a 3, 6 e 12 mesi sono state, rispettivamente, 4, 6 e 8 mg. A 12 mesi, 18/27 (66,7%) pazienti hanno avuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi, con un tasso di libertà dalle crisi di 9/27 (33,3%). Il tasso di ritenzione è stato dell'89,1%, 80,8% e 70,3% dopo 3, 6 e 12 mesi, rispettivamente. Le ragioni della sospensione del trattamento sono state: insufficiente efficacia in 3 (4,7%) pazienti e scarsa tollerabilità in 7 (10,9%). EA sono stati riscontrati in 27 pazienti (42,2%), di cui esclusivamente uno grave.

Il PER come unico add-on è risultato efficace e generalmente ben tollerato nei pazienti anziani nella pratica clinica e può pertanto rappresentare un'opzione terapeutica valida anche in questo tipo di pazienti.

Bibliografia

1. *Ferlazzo E, Sueri C, Gasparini S, Aguglia U. Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly. Pharmacol Res. 2016; 106:21-26. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.013.*
2. *Gasparini S, Ferlazzo E, Neri S, Cianci V, Iudice A, Bisulli F, Bonanni P, Caggia E, D'Aniello A, Di Bonaventura C, DiFrancesco JC, Domina E, Dono F, Gambardella A, Marini C, Marrelli A, Matricardi S, Morano A, Paladin F, Renna R, Striano P, Pascarella A, Ascoli M, Aguglia U; PEROC Study Group. Effectiveness of Perampanel as the Only Add-on: Retrospective, Multicenter, Observational Real-Life Study on epilepsy patients. Epilepsia Open. 2022. Epub ahead of print.*

Epilessia e crisi epilettiche post-stroke in una coorte di pazienti ricoverati per ictus ischemico presso AOU S. Anna di Ferrara nel triennio 2017-2019

E. Cesnik¹, E. Fallica¹, A. Boscarì¹, V. Govoni², M. Laudisi², I. Casetta²

1 Centro Epilessia UO di Neurologia, AOU S. Anna di Ferrara

2 Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione Università di Ferrara

Lo stroke ischemico è una frequente causa di epilessia nell'adulto. Fattori di rischio sono: una maggiore gravità dell'evento cerebrovascolare, la localizzazione corticale e l'occorrenza di crisi epilettiche provocate (PS). Obiettivo dello studio è valutare l'incidenza di epilessia post-stroke (PSE) in una popolazione di pazienti afferiti alla Neurologia del nostro Ospedale e analizzare i relativi fattori di rischio attraverso un modello predittivo multi-variabile (SeLECT-score).

Studio retrospettivo di una coorte di 403 pazienti ricoverati per stroke ischemico nel triennio 2017-2019 con raccolta di dati demografici, clinici e neuroradiologici relativi all'evento cerebrovascolare acuto con successiva analisi di dati sanitari finalizzati al rilievo di PS e PSE per un follow-up medio di 39 mesi. Per tutti i soggetti è stato calcolato il SeLECT-score.

31 pazienti hanno manifestato almeno una crisi epilettica nella fase acuta o nel follow-up (7,7%); 16 hanno presentato PS (4%) e 21 hanno ricevuto una diagnosi di PSE (5,2%) con una relativa incidenza annuale di 16 x 1000 pz/anno. All'analisi statistica dei fattori predittivi, soltanto la presenza di PS si associa a un rischio maggiore di PSE; tuttavia, pazienti con PSE presentano un punteggio SeLECT statisticamente superiore ai soggetti che non hanno mai presentato crisi.

Nello studio presentato la frequenza di PSE e il relativo tasso d'incidenza annuale è comparabile con i dati di letteratura. L'utilizzo di un modello predittivo multi-variabile come il SeLECT-score, che tiene conto di tutti i fattori di rischio per PSE, si è rivelato statisticamente affidabile

Bibliografia

- 1. Alet M, Márquez F, Marone A, Darakdjian M, Sosa F, Bonamico L, Ameriso SF. Predictive factors for the development of epilepsy after ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022 Dec;31(12):106858.*
- 2. Hassani M, Cooray G, Sveinsson O, Cooray C. Post-stroke epilepsy in an ischemic stroke cohort-Incidence and diagnosis. Acta Neurol Scand. 2020 Feb;141(2):141-147.*
- 3. Galovic M, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):143-152.*

Le conseguenze delle restrizioni d'uso del valproato nelle ragazze e donne in età fertile con epilessia. Studio retrospettivo multicentrico su outcome e pattern prescrittivi

R. Esposto³, G. Falcicchio⁴, E. Zambrelli⁵, G. Monti⁶, F. Ranzato⁷, L. Giuliano⁸, A. La Neve⁴, C.A. Galimberti⁹, K. Turner⁵, D. Polo⁷, V. Todaro⁸, F. Bisulli^{1,2}, B. Mostacci¹ e la Commissione Epilessia e Genere della Lega Italiana Contro Epilessia.

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Centro Epilessia (Full Member of European Reference Network EpiCARE)

2 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (Full Member of European Reference Network EpiCARE), Università di Bologna

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

4 Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari

5 Centro Epilessia, ASST SS. Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

6 Unità di Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi, AUSL di Modena, Modena

7 Centro Regionale per la Cura e la Diagnosi di Epilessia, UOC Neurologia AULSS 8, Vicenza

8 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate G.F. Ingrassia, Sezione di Neuroscienze, Università di Catania

9 Unità di Neurofisiologia, Centro Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

L'uso di VPA in gravidanza è associato ad un maggior rischio di malformazioni congenite [1], ritardo del neurosviluppo[2] e disturbi dello spettro autistico, per cui l'Agenzia Europea dei Medicinali ha imposto restrizioni sul suo uso nelle donne in età fertile. Tuttavia VPA è un farmaco ritenuto difficile da sostituire per la sua efficacia. Abbiamo indagato la relazione tra mantenimento, sostituzione, sospensione nell'ambito di una politerapia o riduzione di VPA, e aumento di frequenza delle crisi.

Su tutta la popolazione di donne (18-50 anni) che assumevano VPA in 7 centri Epilessia con follow-up di almeno un anno tra il 2014 e il 2019, è stato valutato retrospettivamente l'atteggiamento prescrittivo e l'andamento delle crisi associato a mantenimento, riduzione, cambiamento o sospensione (in politerapia) di VPA.

Su 657 donne, 457 (69.5%) hanno continuato VPA, 89 (13.5%) lo hanno sostituito con altro FAC, 85 (12.9%) lo hanno ridotto, 26 (4%) lo hanno sospeso. Levetiracetam era il farmaco più utilizzato in sostituzione (59,3%). Ad un anno (dato su 646 pazienti), un peggioramento è avvenuto nel 15 % dei casi nel primo gruppo, 3.5 % nel secondo, 9.4 % nel terzo e 23 % nel quarto.

Una minoranza delle donne in età fertile considerate ha sostituito o ridotto VPA, senza un globale peggioramento delle crisi rispetto a quante lo hanno mantenuto; queste ultime mostrano al follow-up una proporzione non trascurabile di soggetti con incremento della frequenza delle crisi, potenzialmente in relazione ad una presenza elevata di epilessie severe in questo gruppo.

Bibliografia

1. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):530-538.
2. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30;(10):CD010236.

Lo stato epilettico e l'EEG nel coma e nei disturbi protratti della coscienza da grave anossia cerebrale. Le raccomandazioni di una consensus conference intersocietaria (LICE, SINC, SIN, SIRN, SIMFER, SIAARTI, SIRAS, AINR, AITN)

A. Estraneo¹, A. Magliacano^{1,2}, F. De Bellis², S. Meletti³, C. Robba⁴, C. Cossu⁵, E. Tartara⁶, O. Mecarelli⁷, A. Amantini¹, A. Grippo⁵ on behalf of CAPIADoC group

1 IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi ONLUS, Firenze

2 Polo Specialistico Riabilitativo, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Sant'Angelo dei Lombardi

3 AOU Modena, UOC Neurologia e SSD Neurofisiologia clinica, Modena

4 Università di Genova

5 Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

6 IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

7 Università La Sapienza, Roma

Pazienti con disturbo della coscienza (coma, stato vegetativo e di minima coscienza) da grave anossia cerebrale presentano un'alta complessità clinica, con alto rischio di crisi epletiche o stato epilettico, che richiede un percorso di cura multidisciplinare e altamente qualificato¹.

Elaborare una consensus intersocietaria su procedure diagnostiche e prognostiche ancora dibattute.

Dodici gruppi di lavoro, composti da 22 membri di 9 società scientifiche, hanno revisionato sistematicamente la letteratura relativa a 12 quesiti *PICO* sulla fase acuta ($n=6$) e post-acuta ($n=6$), valutandone il livello di evidenza secondo l'OCEBM-Levels of Evidence². La Giuria, composta da membri delle 9 società e di 2 Associazioni Nazionali dei familiari, ha elaborato le raccomandazioni sulla base dei dati della letteratura e sull'opinione esperta. Saranno presentati i risultati relativi alla valutazione dell'impatto dello stato epilettico, SE (PICO5) e dell'appropriatezza dell'EEG continuo (PICO11) sulla prognosi.

PICO5: 20 studi eleggibili su 482 selezionati; 877/3582 pazienti in coma con SE (24.5%), di cui 82% ($n=718$) deceduti, e 6.4% ($n=56$) con recupero della coscienza in ospedale. PICO11: 0 studi eleggibili su 25 selezionati.

La Giuria raccomanda: per la PICO5: una diagnosi precoce dello SE, possibilmente con EEG in continuo e con criteri standardizzati³, in quanto predittore negativo di outcome; un approccio prognostico multimodale, per guidare il trattamento. Per la PICO11, sulla base di un parere esperto, l'esecuzione ai fini prognostici in prima istanza di un EEG standard e, laddove possibile, dell'EEG seriato o prolungato (inclusa la polisonnografia), per ricercare anomalie epilettiformi e valutare la macrostruttura del sonno.

Bibliografia

1. Giacino JT et al (2018) Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 4;91:450-460
2. Howick et al. (2011). Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
3. Leitinger et al. (2015). Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy & behavior*, 49, 158-163.

Perampanel e mioclono corticale: la scelta terapeutica giusta per la Familial Adult Myoclonic Epilepsy?

A. Coppola, M. Rubino, C. Cuccurullo, A. Catone, L. Baratto, L. Bilo, R. Dubbioso

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II di Napoli

La Familial-adult-myoclonic-epilepsy(FAME) è una malattia genetica caratterizzata da tremore corticale, mioclono ed epilessia.¹Il trattamento consiste in farmaci anticrisi(ASMs) che controllano le crisi ma hanno effetto limitato su mioclono e tremore corticale. Molti ASMs (sodio bloccanti, gabapentin) sono controindicati perché possono indurre stato epilettico.²

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia del Perampanel (PER), bloccante selettivo del recettore AMPA con proprietà antimiocloniche³, in pazienti affetti da FAME.

Studio prospettico osservazionale. Pazienti FAME² e trattati con PER fino 6 mg/die e valutati con Unified-Myoclonus-Rating-Scale (UMRS) ed indagini neurofisiologiche (Potenziali evocati somatosensoriali-SEP,potenziali evocati motori-MEP;facilitazione intracorticale-ICF,inibizione intracorticale short-interval-SICI,facilitazione intracorticale short-interval-SICF,inibizione afferente short-latency-SAI,inibizione intracorticale long-interval-LICI,Periodo silente corticale-CSP).

Reclutati 13 pazienti. Otto pazienti hanno completato tre mesi di trattamento (4mg/die): UMRS ridotto del 30% in 3/8, del 50% in 5/8 (la sezione 4 ha dimostrato riduzione >75% in due pazienti). Causa pandemiaCOVID-19, quattro pazienti sono stati valutati a 6 mesi: in 3/4 riduzione UMRS >30%;1/4non ha mostrato cambiamenti. Aumentando la dose a 6 mg /die, 2/5 hanno avuto riduzione dell'UMRS del 30% e 2/5 del 50%; 1/5 nessun cambiamento. RMT e AMT significativamente più alte in pazienti con valutazione a 3 mesi in confronto a valutazione a 6 mesi. P25-N30 ridotta a 3 mesi. SICF e SAI ridotte a 3 mesi. PER è stato ben tollerato.

PER a basse dosi è ben tollerato ed efficace nel ridurre il mioclono nei pazienti FAME². Le indagini neurofisiologiche hanno dimostrato una riduzione dei circuiti glutammatergici ed un potenziamento dei circuiti gabaergici nei pazienti trattati. Un aumento della posologia potrebbe essere necessario nel tempo.

Bibliografia

1. Striano P, Zara F Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus and epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(S2):139-144
2. Striano P, Coppola A. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48:1995-8
3. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, D'Aniello A, Verrotti A, Marrelli A, Ricci L, Lanzzone J, Di Lazzaro V, Bilo L, Coppola A Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2021 Mar 24; 12:630366

Outcomes a lungo termine dopo un primo episodio di Stato Epilettico: Dati derivanti dalla popolazione di Modena

N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini^{1,3}, M. Pugnaghi¹, M.C. Cioclu², N. Biagioli^{1,2}, L. Madrassi^{1,2}, S. Scolastico^{1,2}, A. Vaudano¹, S. Meletti^{1,2}

1 Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

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

3 PhD Program Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Le conseguenze a lungo termine nei pazienti con Stato Epilettico (SE) non sono ancora state identificate [1-3]. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare il rischio di insorgenza di crisi epilettiche remote (LS) nei pazienti sopravvissuti ad un primo SE.

Studio retrospettivo sui pazienti adulti ricoverati presso l'Ospedale Civile di Baggiovara (Modena) per SE tra Settembre 2013 e Marzo 2022. Sono stati esclusi i casi ed eziologia post-anossica, i pazienti con diagnosi epilessia e quelli con pregresso SE. La probabilità di libertà da crisi è stata valutata mediante un'analisi di Kaplan–Meier, mentre un modello di Cox è stato utilizzato per indagare le variabili associate al rischio di insorgenza di LS.

Dei 425 pazienti inclusi, 280 sono sopravvissuti a 30 giorni dallo SE. 55 pazienti (19.6%) hanno sviluppato LS durante il periodo di follow-up. Nella maggior parte dei casi (36/55; 65%) la prima recidiva è avvenuta nei primi 12 mesi dallo SE, con una probabilità cumulativa di libertà da crisi a 1 anno e 5 anni pari all'84% e 68% dei casi, rispettivamente. Il rischio di insorgenza di LS è risultato essere significativamente più elevato in caso di SE ad eziologia strutturale (HR 1.84 95% CI 0.98 – 3.43), oppure con iniziali manifestazioni motorie e seguente evoluzione non-convulsiva (HR 2.86 95% CI 1.31 – 6.27).

Seppure complessivamente moderato, il rischio di LS nei pazienti sopravvissuti ad uno SE è maggiore nel primo anno dall'evento e influenzato, in primo luogo, dall'eziologia e semeiologia dell'episodio.

Bibliografia

1. *Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G et al* "Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus" *Ann Neurol.* 1998 Dec;44(6):908-12.
2. *Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M et al* "Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy" *Epilepsy Behav.* 2015 Aug; 49:138-40.
3. *Yuan F, Jia R, Gao O et al* "Early Predictors of Drug-Resistant Epilepsy Development after Convulsive Status Epilepticus" *Eur Neurol.* 2018;79(5-6):325-332.

Rischio e cause di ospedalizzazione e mortalità nelle persone con epilessia: la coorte EpiLink Bologna

L. Muccioli¹, D. Fiorillo², C. Zenesini², L. Licchetta², B. Mostacci², L. Di Vito², E. Pasini², L. Volpi², P. Riguzzi², L. Ferri^{1,2}, L. Taruffi², F. Mason², F. Nonino², R. Michelucci², P. Tinuper¹, L. Vignatelli², F. Bisulli^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

L'epilessia ha un importante *burden* di malattia ed economico.^{1,2} L'obiettivo dello studio è analizzare il rischio e le cause di ospedalizzazione e mortalità nelle persone con epilessia (PCE).

Studio di coorte storica (EpiLink Bologna), confrontando PCE adulte, raggruppate in persone con epilessia focale (PEF), epilessia generalizzata idiopatica (PEGI) ed encefalopatia epilettica e/o dello sviluppo (PEE), ed una coorte di popolazione appaiata (rapporto 1:10) per età, sesso, residenza e comorbilità, residenti a Bologna, dal 01-01-2018 al 31-12-2019. I dati clinici sono stati collegati con database amministrativi.

In entrambe le coorti (PCE: n=1438 soggetti, 1025 PEF, 265 PEGI, 125 PEE; controlli: n=14096 soggetti) 51% erano femmine, l'età mediana 51 anni (IQR: 38-65 anni). L'incidenza di ricovero ospedaliero era 78.8/1000 anni-persona (95%IC=69,1-89,8) nelle PCE e 44,3/1000 anni-persona (95%IC=41.9-46.9) nei controlli. Il rapporto di incidenza (IRR) nelle PCE era 2.05 (95%IC=1.83-2.29) rispetto ai controlli. Il sottogruppo a più alto rischio di ospedalizzazione erano le PEE (IRR 4,70; 95%IC=3,28-6,74). Le diagnosi di dimissione più frequenti in PCE erano: convulsioni/epilessia (IRR 75,18, 95%IC=43,93-128,66), condizioni metaboliche (IRR 4.78; 95%IC=2.57-8.88), infezioni (IRR 2.79; 95%IC=1.91-4.06), cadute e traumi (IRR 2.09, 95%IC=1.37-3.19), eventi psichiatrici (IRR 1.65; 95%IC=1.04-2.61). La mortalità per qualsiasi causa è stata dell'1.4% nella PWE e dell'1,2% nei controlli.

Durante un periodo di due anni prima della pandemia di COVID-19, le PCE di Bologna hanno avuto un rischio di ospedalizzazione doppio e una mortalità simile rispetto a una popolazione di controllo.

Bibliografia

1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi:10.1159/000503831
Allers K, Essue BM, Hackett ML, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2015; 15:245. Published 2015 Nov 25. doi: 10.1186/s12883-015-0494-y

Comunicazioni Libere

**EPILETTOLOGIA
IN ETÀ EVOLUTIVA
E ASPETTI GENETICI**

Epilessie genetiche da mutazione in canali del potassio: caratterizzazione clinica e medicina di precisione in un gruppo selezionato di pazienti

I. Filareto¹, E. Freri², F. Ragona², L. Canafoglia³, R. Solazzi², B. Castellotti⁴, G. Messina⁴, C. Gellera⁴, P. Bergonzini⁵, L. Lugli⁵, M.V. Soldovieri⁶, M. Tagliatela⁷, G. Cantalupo⁸, J.C. DiFrancesco⁹, T. Granata²

1 UO di Pediatria e Neonatologia Ospedale Ramazzini di Carpi, AOU Modena

2 Dipartimento di Neuroscienze pediatriche, Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta," Milano

3 Struttura Complessa di Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta," Milano

4 UO Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta," Milano

5 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

6 Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso

7 Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

8 UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, AOUI Verona

9 Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS S. Gerardo dei Tintori, Monza

Caratterizzazione delle epilessie associate a mutazioni in canali del potassio (KCN), studio funzionale e farmacologico di alcune varianti, somministrazione di terapie target, verifica dell'efficacia e della tollerabilità delle stesse.

14 pazienti seguiti presso l'Istituto Besta e 4 pazienti seguiti presso il Policlinico di Modena portatori di mutazioni di classe 4 e 5 di geni KCN, sono stati analizzati dal punto di vista elettroclinico, genetico e strumentale. È stato eseguito lo studio funzionale di mutazioni riscontrate in 12 dei 14 pazienti seguiti al Besta e in 10 è stata somministrata medicina di precisione (fluoxetina, gabapentin, metformina, o 4-aminopiridina).

I 18 pazienti sono portatori complessivamente di 20 mutazioni a carico di 8 geni (KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNQ2, KCNQ3, KCNH1, KCNT1, KCNMA1), 55% mai descritte in letteratura, 94% mutazioni missenso in forma eterozigote, 85% de novo. L'esordio dell'epilessia è variabile (media 1.82 anni), il 56% nel primo anno di vita. Il 28% presenta almeno uno stato epilettico, il 72% sviluppa farmacoresistenza e il 61% encefalopatia di sviluppo ed epilettica. Il 78% presenta disabilità intellettiva, severa nel 44% dei casi. Dei 10 pazienti trattati con medicina di precisione, il 60% ha ottenuto miglioramento nel controllo dell'epilessia, di questi il 30% è libero da crisi, tutti hanno riportato benefici aggiuntivi (attenzione, partecipazione, comportamento, iniziativa motoria).

Le canalopatie del potassio sono condizioni cliniche eterogenee, spesso caratterizzate da epilessia ad esordio precoce e farmacoresistente, associate a disabilità intellettiva. La medicina di precisione può essere un ottimo strumento per il controllo delle crisi e di altri aspetti associati.

Bibliografia

- 1. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. Neurotherapeutics. 2020 Apr;17(2):609-62.*
- 2. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S, Reid CA. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. Pharmacol Rev. 2018 Jan;70(1):142-173.*
- 3. Allen NM, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the K_v family. Eur J Paediatr Neurol. 2020 Jan; 24:105-116.*

Caratteristiche del sonno nella Sindrome di Dravet: analisi delle registrazioni EEG notturne in 23 pazienti

A. Cossu^{1,3}, L. Ghobert^{1,2}, L. Rinaldi^{1,2}, M.C. Alessandrini^{1,2}, B. Dalla Bernardina³, F. Darra^{1,2,3}, G. Cantalupo^{1,2,3}

1 UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

2 Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona

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

La presenza di disturbi del sonno nella Sindrome di Dravet (DS) è nota [1,2], tuttavia la sua relazione con altre variabili epilettologiche è poco ingata. Con questo studio ci proponiamo di descrivere la relazione tra disturbi del sonno, fenotipo epilettico e terapia antiepilettica nella DS.

Abbiamo sottoposto un gruppo di pazienti con DS a registrazioni video-polisonnografiche che sono state sottoposte ad analisi visiva e classificate in base alle caratteristiche elettrocliniche.

Abbiamo analizzato 50 registrazioni (23 pazienti, età media 8.9 anni). Il 47% delle registrazioni presentava fenomeni di arousal 1-2 secondi dopo la ricorrenza di scariche rapide diffuse di 1-2 secondi, ampievolate, associate ad alterazioni del ritmo respiratorio e/o dermogrammi. Questi fenomeni sono stati etichettati come Interictal-Epileptiform-Discharges (IED) Related Arousals (IRA).

La presenza di IRA è risultata più frequente in pazienti di età minore ($p=0.015$) e meno frequente in pazienti trattati con fenfluramina ($p=0.01$). Inoltre, il numero di IRA/ora (IRA-Index) è risultato maggiore in pazienti con fenotipo completo rispetto a pazienti con fenotipo incompleto [3] ($p=0.015$); e un IRA-Index maggiore è risultato associato a fasi N3 più corte ($p=0.028$).

Arousal correlati a scariche intercritiche, da noi denominati IRA, appaiono come un fenomeno età dipendente associato maggiormente ad un sotto-fenotipo di DS e responsivo a specifici ASMs. Un'IRA-Index maggiore sembra associato ad un sonno più leggero. Questi risultati aggiungono alla caratterizzazione elettroclinica della DS e sottolineano l'importanza delle registrazioni polisonnografiche in questi pazienti e l'effetto di ASMs sul sonno, sia come stabilizzatori diretti che indiretti, riducendo fenomeni epilettici morfeici.

Bibliografia

1. Nabbout, R., Auvin, S., Chiron, C., Irwin, J., Mistry, A., Bonner, N., Williamson, N., & Bennett, B. (2018). Development and content validation of a preliminary core set of patient- and caregiver-relevant outcomes for inclusion in a potential composite endpoint for Dravet Syndrome. *Epilepsy and Behavior*, 78, 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.029>
2. Villas, N., Meskis, M. A., & Goodliffe, S. (2017). Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy and Behavior*, 74, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.06.031>
- Guerrini, R., & Oguni, H. (2011). Borderline Dravet syndrome: A useful diagnostic category? *Epilepsia*, 52(SUPPL. 2), 10–12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02995.x>

Valutazione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) a breve vs lungo termine nei pazienti con Sindrome di Dravet (DS): rilevanza clinica e ruolo del sonno

R. Venditti^{1,2}, M. Perulli^{1,2}, I. Scala^{2,3}, A. Amadio^{2,3}, M.L. Gambardella¹, M. Quintiliani¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, G. Della Marca^{2,3}, V. Brunetti^{2,3}, D. I. Battaglia^{1,2}

1. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

2. Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

3. Neurologia, Dipartimento di scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome

L'HRV rappresenta un possibile biomarcatore di rischio di mortalità nella DS. Scopo dello studio è valutare quale parametro dell'HRV sia maggiormente riproducibile e clinicamente significativo, in veglia e in sonno.

Studio dell'HRV nell'ECG effettuato in corso di EEG in veglia e sonno nella coorte di pazienti con DS studiata da Perulli et al.¹ con ECG-Holter-24h eseguito entro un mese dall'EEG di veglia e sonno. Abbiamo correlato caratteristiche cliniche significative come età, terapia, storia di recente stato epilettico (SE), frequenza delle crisi tonico cloniche-generalizzate (GTCS) ai parametri HRV con modelli di regressione lineare multipli.

31 registrazioni di veglia e 22 di sonno. Le alte frequenze (HF) hanno maggiore correlazione in veglia (Rho 0,745, $p < 0,001$) e sonno (Rho 0,727, $p < 0,001$). Una storia di recente SE è associata a riduzione significativa di HRV nelle regressioni semplici e multiple, per tutti i parametri eccetto che per LF di veglia e per RMSSD e PNN50 di sonno. Frequenti GTCS correlano con una significativa diminuzione di RMSSD, HF, e LF in sonno, anche correggendo per età e storia di SE. HF è l'unico parametro che si modifica significativamente in sonno ($p = 0,036$; aumento in 15/22 pazienti).

Alcuni parametri di HRV (HF) sono fortemente comparabili a lungo e breve termine. L'alterazione degli stessi, misurati sia in veglia che in sonno, è associata a DS con epilessia più severa. Questo studio pone le basi per studi longitudinali sul rischio di mortalità della DS.

Bibliografia

1. Perulli M, Battista A, Sivo S, et al. Heart rate variability alterations in Dravet Syndrome : The role of status epilepticus and a possible association with mortality risk. *Seizure Eur J Epilepsy*. 2022;94:129-135. doi:10.1016/j.seizure.2021.11.023
2. Delogu AB, Spinelli A, Battaglia D, et al. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(SUPPL. 2):55-58. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03003.x
3. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, et al. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*. 2018;59(7):1372-1380. doi:10.1111/epi.14438

Epilessia con assenze dell'infanzia ad esordio precoce (inferiore ai 4 anni): trattamento ed outcome in una casistica di 56 pazienti

C. Filippi¹, S. Damioli², P. Accorsi³, E. Crotti³, E.M. Fazzi¹, J. Galli¹, P. Martelli³, A. Morandi¹, S. Pinghini¹, S. Saottini¹, S. M. Sforza¹, G. Milito³, L. Giordano³

¹ Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia

² NeMO – Brescia Clinical Center for Neuromuscular Diseases, Brescia

³ Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – ASST Spedali Civili di Brescia

In letteratura pochi lavori descrivono l'outcome dell'epilessia tipo assenza con esordio sotto i 4 anni^{1,2,3}. Obiettivo del lavoro è descrivere le caratteristiche di tale epilessia, per osservare se specifiche caratteristiche anamnestiche, cliniche o elettroencefalografiche possano influire sulla farmacosenibilità di tale patologia.

Abbiamo svolto uno studio retrospettivo su tutti i pazienti con epilessia tipo assenza ad esordio inferiore ai 4 anni d'età, afferiti presso il Centro Regionale Epilessia degli Spedali Civili di Brescia, nati tra il 1° gennaio 2000 ed il 31 dicembre 2018, suddivisi per età d'esordio.

Il campione risulta composto da 56 pazienti. Tra i pazienti con esordio sotto i due anni (11), a 3 e 6 anni di follow-up tutti risultavano ancora in terapia. Sempre con un follow-up al terzo e al sesto anno, i pazienti con esordio tra due e tre anni (24), risultavano ancora in terapia rispettivamente per l'87% e il 68%, mentre quelli con esordio tra 3 e 4 anni (21), non avevano sospeso la terapia rispettivamente per l'89% e il 38%. Nel primo gruppo il 64% ha necessitato di più di un farmaco, nel secondo il 46% e nel terzo il 38%.

In conclusione, si osserva che i pazienti con un più precoce esordio critico, presentano tendenza ad avere un outcome peggiore, con un minor grado di farmacosenibilità. L'età d'esordio precoce potrebbe quindi essere un fattore di rischio per un peggior outcome epilettologico e farmacologico, permettendo di predire in quali casi sarebbe opportuno mantenere la terapia antiepilettica per un periodo prolungato.

Bibliografia

1. S. Agostinelli, P. Accorsi, F. Beccaria, V. Belcastro, M.P. Canevini, G. Capovilla, et al.; "Clinical dissection of early onset absence epilepsy in children and prognostic implications", *Epilepsia*. 2013 Oct;54(10):1761-70. doi: 10.1111/epi.12341. PMID: 24032425.
2. R.H. Caraballo, F. Darra, E. Fontana, R. Garcia, E. Monese, B. Dalla Bernardina, et al.; "Absence seizures in the first 3 years of life: an electroclinical study of 46 cases", *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):393-400. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02926.x. PMID: 21269284.
3. L. Giordano, A. Vignoli, P. Accorsi, J. Galli, M. Pezzella, M. Traverso, et al.; "A clinical and genetic study of 33 new cases with early-onset absence epilepsy". *Epilepsy Res*. 2011 Aug;95(3):221-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.03.017. PMID: 21546213.

Epilessia nella sindrome di Pallister-Killian: definizione del fenotipo elettro-clinico. Studio multicentrico in una popolazione di 38 pazienti

S. Tagliani¹, E. Ricci², A. Fetta³, I. Pettenuzzo³, G. Cocchi³, T. Pippucci³, A. Rocca⁴, G. Sperti⁴, V. Cagnazzo⁴, I. Viganò⁵, C. Vannicola⁵, G. Ferrera⁵, G. Pellino¹, L. Giordano⁶, P. Accorsi⁶, E. Bartolini⁷, A.R. Ferrari⁸, G. Terrone⁹, D.I. Battaglia¹⁰, M. Quintiliani¹⁰, M.L. Gambardella¹⁰, M.M. Mancardi¹¹, P. Bernardo¹², F. Duranti¹³, A. Suppiej¹, A. Vignoli¹⁴, M.P. Canevini², D.M. Cordelli³

1 Neurologia Pediatrica, Sezione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

2 Centro Regionale Epilessia, Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo Carlo, Università degli Studi di Milano

3 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età Pediatrica/U.O. Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

4 U.O. Pediatria d'Urgenza, PS Pediatrico/Scuola di specializzazione in Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

5 Centro Regionale Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Università degli Studi di Milano

6 Centro Regionale Epilessia Infanzia e Adolescenza, U.O di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, ASST Spedali Civili, Brescia

7 Dipartimento Clinico di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa, Italia, Dottorato Toscano di Neuroscienze, Firenze

8 Dipartimento Clinico di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, IRCCS, Fondazione Stella Maris, Pisa

9 Neurologia dell'età evolutiva, UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli

10 Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS- Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

11 UO Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Gaslini, Genova

12 Dipartimento di Neuroscienze, Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, 80120, Napoli

13 UO Neuropsichiatria Infantile, AUSL Romagna, Ospedale Infermi di Rimini

14 U.O. Neuropsichiatria Infantile GOM Niguarda, Università degli Studi di Milano

La Sindrome di Pallister-Killian (PKS), determinata da mosaicismo tessuto-specifico per isocromosoma 12p sovrannumerario, presenta una prevalenza di epilessia tra il 40-70%, ma sono scarse e disomogenee le informazioni relative al tipo di crisi.[1,2] Obiettivi del nostro studio sono definire il fenotipo elettro-clinico ed iniziare la valutazione del possibile meccanismo patogenetico dell'epilessia.

Uno studio osservazionale multicentrico ha consentito il reclutamento, dal 2012 al 2022, di 38 pazienti con diagnosi genetica di PKS; per ognuno sono stati raccolti dati clinici, elettroencefalografici (29 monitoraggi v-EEG con poligrafia 24-48h, 16 polisonnografie standard), neuropsicologici e neuroradiologici.

68% dei pazienti presenta epilessia, con mediana di età di esordio a 2 anni. Sono stati identificati 3 fenotipi elettroclinici: crisi miocloniche riflesse (SLI a basse frequenze, eating, stimolo tattile) ad esordio precoce e decorso apparentemente favorevole (14 pz); spasmi (11 pz) seguiti nella metà dei casi da crisi toniche; crisi focali ipercinetiche ipniche (5 pz) ad esordio in età scolare. Gli ultimi due fenotipi risultano più spesso farmaco-resistenti. Risulta significativa l'associazione tra polimicrogiria ed il fenotipo spasmi/crisi toniche. Sono inoltre emerse alcune caratteristiche elettroencefalografiche ricorrenti sia in veglia che in sonno.

L'epilessia è presente nella maggioranza di pazienti con PKS, spesso farmaco-resistente. E' possibile ipotizzare che essa mostri etiologie differenti a secondo del fenotipo di presentazione (strutturale vs genetica). Ulteriori studi per approfondire questo aspetto così come il ruolo di eventuali fattori che possano peggiorare le crisi (in particolare il disturbo del sonno) risulteranno utili per una miglior presa in carico del paziente.

Bibliografia

1. Giordano L, Viri M, Borgatti R, Lodi M, Accorsi P, Faravelli F, Ferretti MC, Grasso R, Memo L, Prola S, Pruna D, Santucci M, Savasta S, Verrotti A, Romeo A. Seizures and EEG patterns in Pallister-Killian syndrome: 13 new Italian patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012 Nov;16(6):636-41. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.03.003. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22464827.
2. Candee MS, Carey JC, Krantz ID, Filloux FM. Seizure characteristics in Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec;158A(12):3026-32. doi: 10.1002/ajmg.a.35567. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23169688.
3. Izumi K, Conlin LK, Berrodin D, Fincher C, Wilkens A, Haldeman-Englert C, Saitta SC, Zackai EH, Spinner NB, Krantz ID. Duplication 12p and Pallister-Killian syndrome: a case report and review of the literature toward defining a Pallister-Killian syndrome minimal critical region. *Am J Med Genet A.* 2012 Dec;158A(12):3033-45. doi: 10.1002/ajmg.a.35500. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23169682.

Riposizionamento di farmaci per il trattamento della malattia di Lafora

P. Imbrici¹, D. Trisciuzzi¹, G. Dinoi¹, E. Conte¹, O. Palumbo², O. Nicolotti¹, M. Carella², A. De Luca¹, G. d'Orsi³, C.D. Altomare¹, A. Liantonio¹

1 Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

2 UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

3 Unità di Neurologia, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

La malattia di Lafora (LD) è una rara patologia ereditaria caratterizzata da epilessia mioclonica progressiva e deterioramento cognitivo e motorio. I sintomi si manifestano nell'adolescenza e l'aspettativa di vita è di circa 10 anni. La LD è causata da mutazioni nei geni *EPM2A* e *EPM2B* che codificano per laforina e malina, due proteine coinvolte nel metabolismo del glicogeno. Le disfunzioni di laforina o malina causano l'accumulo di glicogeno nel cervello, con rapida neurodegenerazione (1). Gli approcci terapeutici disponibili sono unicamente sintomatici e non in grado di limitare la progressione della malattia (2). Pertanto, lo scopo di questo studio è il riposizionamento di farmaci in commercio, utilizzando un approccio computazionale, per accelerare l'identificazione di nuove terapie.

Tre bersagli sono stati selezionati sulla base della possibile modulazione dei livelli di glicogeno: la glicogeno sintasi (hGYS1) e i trasportatori di glucosio GLUT1/3. Lo screening virtuale è stato effettuato mediante simulazioni di docking molecolare con farmaci in commercio diretti verso le strutture 3D di hGYS1 e GLUT1/3.

Risultati preliminari suggeriscono che piracetam, levetiracetam, etosuccimide, zonisamide mostrano una maggiore capacità di interazione *in silico* con hGYS1 e GLUT1/3 rispetto ad altri farmaci antiepilettici. Tra gli altri farmaci in commercio, l'acido zoledronico ha mostrato la migliore interazione con hGYS1.

Mediante un meccanismo d'azione addizionale, i farmaci selezionati potrebbero ridurre l'ingresso di glucosio in cellula e la sintesi di glicogeno nel cervello e pertanto essere rilevanti nella terapia della LD. Sono in corso saggi *in vitro* per confermare questi risultati.

Bibliografia

1. Pondrelli et al., *Orphanet J Rare Dis* 2021; <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01989-w>
2. Mitra et al., *Rev Neurol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.006>

Effetto neuroprotettivo del cannabidiolo in un modello murino di malattia di Lafora

M. Sciacaluga^{1, 2}, L. Bellingacci², A. Russo², M. Geusa², J. Canonichesi², V. Imperatore³, A. Mancini⁴, M. Di Filippo^{2, 4}, A. Tozzi², Luis Zafra-Puerta⁵, M. Sanchez⁵, José M. Serratos⁵, P. Prontera³, C. Costa^{2, 4}

1 Fondazione Malattie Rare Mauro Baschirotto BIRD Onlus, Longare

2 Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

3 Unità di Genetica Medica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

4 Sezione di Neurologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

5 Laboratory of Neurology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), 28040 Madrid

I meccanismi fisiopatologici alla base della malattia di Lafora (LD)¹, sono ancora poco conosciuti. Pertanto, abbiamo condotto uno studio elettrofisiologico su un modello murino di LD (topi knock-in *Epm2aR^{240X}*) a diverse età e in diverse aree cerebrali, dove abbiamo evidenziato non solo un'alterata eccitabilità neuronale ma anche un deficit della plasticità sinaptica sia a livello striatale che ippocampale. Inoltre, abbiamo valutato se il cannabidiolo^{2,3}, in atto off-label per la malattia di Lafora, fosse in grado di ripristinare alcune delle alterazioni osservate.

Le proprietà intrinseche di membrana, l'eccitabilità neuronale e la trasmissione e plasticità sinaptica sono state studiate attraverso registrazioni elettrofisiologiche *ex-vivo* (extracellulari e patch-clamp) in topi *Epm2aR^{240X}* a 3 e 12 mesi, in due diverse regioni cerebrali particolarmente coinvolte nei meccanismi di epilettogenesi e plasticità sinaptica: l'ippocampo e il nucleo striato.

I nostri risultati mostrano che i topi *Epm2aR^{240X}* presentano ipereccitabilità e alterazione della plasticità sinaptica a livello del giro dentato dell'ippocampo, oltre a una compromissione della trasmissione e della plasticità sinaptica cortico-striatale, rispetto ai controlli. Il cannabidiolo è stato in grado di ripristinare le alterazioni elettrofisiologiche osservate, alla concentrazione di 3 μ M, la quale di per se non è in grado di modificare la trasmissione sinaptica fisiologica.

Dai dati ottenuti si evince che questo modello di malattia di Lafora può essere utile non solo per studiare i meccanismi fisiopatologici alla base della malattia ma anche per trovare nuove possibili strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. Nitschke et al., *Nat Rev Neurol* 2018; 14:606–617
2. Golub et al., *Adv Exp Med Biol*. 2021;1264:93-110
3. Devinsky et al., *Epilepsia*. 2014; 55:791-802.

Indicatori prognostici elettroencefalografici durante la sospensione della terapia antiepilettica in una popolazione di pazienti con epilessia generalizzata idiopatica

A. Furia¹, V. Mastrangelo², V. Viola¹, P. Tinuper¹, B. Mostacci³, F. Bisulli^{1,3}, A. Baruzzi¹, P. Avoni¹

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

² Ospedale Infermi, Rimini

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member dell'European Reference Network EpiCare), Bologna

Il significato prognostico dell'EEG nella sospensione della terapia anticrisi non è ancora definito e gli studi disponibili sono gravati dall'eterogeneità dei pazienti inclusi (1-3). L'obiettivo di questo studio, prospettico e monocentrico, è di individuare indicatori prognostici elettroencefalografici nella sospensione di terapia in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (IGE).

Sono stati reclutati pazienti con IGE in controllo con terapia farmacologica da 2-6 anni, che hanno sospeso la terapia in 9 mesi, eseguendo EEG al basale, ogni tre mesi durante la sospensione e a 3, 12, 24 e 36 mesi di distanza. Si è definito peggioramento del tracciato la comparsa di anomalie epilettiformi precedentemente assenti o l'aumento significativo della loro frequenza.

Sono stati inclusi 139 pazienti con IGE (31 CAE, 19 JAE, 28 JME, 43 GTCS-a, 16 non classificabili, 2 riflesse), di cui sono ricaduti il 60% ad un follow-up mediano di 10 anni. La ricaduta si è verificata nel 43% dei casi con EEG sempre normale durante la sospensione, nel 58% dei casi con EEG anormale ma invariato e nell'81% dei casi con EEG peggiorato. Le analisi statistiche hanno mostrato che il peggioramento dell'EEG è un fattore di rischio per la ricaduta (HR 1.75, p=0.017), in particolare nei primi 12 mesi dopo la sospensione.

L'evoluzione negativa dell'EEG in corso di sospensione della terapia in pazienti con IGE, liberi da crisi da almeno due anni, costituisce quindi un fattore di rischio per la ricaduta.

Bibliografia

1. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011 Sep;20(7):520-5.
2. Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Marchioni E, Tartara A. Drug withdrawal in patients with epilepsy: prognostic value of the EEG. *Seizure*. 1993 Sep;2(3):213-20
3. Yao J, Wang H, Xiao Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2019 Aug;40(8):1637-1644.

European STXBP1 Consortium (ESCO): studio pan-europeo per una corretta valutazione delle targeted therapies nell'encefalopatia da STXBP1

G. Balagura¹, B. Ben Zeev², F. Furia³, À. García-Cazorla⁴, E. Gardella³, M. Milh⁵, A. Riva^{1,6}, A. Soto Padilla⁷, H. Stamberger⁸, S. Syrbe⁹, S. Weckhuysen⁸, M. Verhage¹⁰, P. Striano^{1,6}

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

2 Safra Children Hospital, Chaim Sheba Medical Center, Tel Aviv University Sackler School of Medicine, Ramat Aviv

3 Danish Epilepsy Center, Dianalund; Institute for Regional Health Services Research, University of Southern Denmark, Odense

4 Neurometabolic Unit and Laboratory of Synaptic Metabolism. IPR, CIBERER (ISCIII) and MetabERN, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

5 Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille

6 Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Istituto "Giannina Gaslini", Genoa

7 Industry Alliance Office, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam

8 Applied and Translational Neurogenomics Group, VIB Center for Molecular Neurology, University of Antwerp; Department of Neurology, Antwerp University Hospital, Antwerp

9 Division of Pediatric Epileptology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg

10 Department of Functional Genomics, Center for Neurogenomics and Cognitive Research (CNCR), Vrije Universiteit (VU) Amsterdam, Amsterdam

Mutazioni in *STXBP1* causano un grave disordine del neurosviluppo con epilessia, disabilità cognitiva, disturbi motori e del comportamento (*STXBP1*-related disorders, -RD)¹, che impatta pesantemente sulla qualità di vita del paziente e della famiglia. Lo spettro fenotipico è ampio e ad oggi non esistono fattori prognostici²⁻⁴. Il trattamento è sintomatico, mirato al controllo delle crisi epilettiche, spesso farmaco-resistenti. Recentemente, sono state identificate strategie terapeutiche mirate (es. terapia genica) che modificano il fenotipo nell'animale *Stxbp1* +/- e potranno essere testati nei pazienti a breve. Tuttavia, il disegno dei trial clinici in questa patologia è fortemente limitato dalla variabilità clinica, la rarità della condizione, la mancanza di endpoint e misure di outcome specifici per questa popolazione, che tengano conto delle necessità e aspettative del paziente e della famiglia. Limitazioni di questa portata nel disegno degli studi possono compromettere la valutazione dell'efficacia e, in futuro, la disponibilità di una terapia.

Clinici e ricercatori di 8 Paesi europei hanno fondato ESCO, il Consorzio Europeo di *STXBP1*, con le finalità seguenti: 1. Sincronizzazione della valutazione clinica del paziente *STXBP1* attraverso un consensus internazionale, 2. Creazione del registro europeo *STXBP1*, 3. Studio longitudinale di storia naturale per l'identificazione di endpoint, outcome measures, biomarkers, che siano rilevanti per tutti gli stakeholders.

Gli studi di ESCO contribuiranno a creare un network europeo, forniranno un controllo storico e permetteranno di disegnare i trials su misura della popolazione *STXBP1*. ESCO rappresenta un nuovo modello di cooperazione pre-competitiva tra più stakeholders nell'ambito delle malattie rare.

Bibliografia

1. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, et al. *STXBP1* encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):954-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000002457. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26865513.
2. Xian J, Parthasarathy S, Ruggiero SM, et al. Assessing the landscape of *STXBP1*-related disorders in 534 individuals. *Brain*. 2022 Jun 3;145(5):1668-1683. doi: 10.1093/brain/awab327. PMID: 35190816; PMCID: PMC9166568.
3. Balagura G, Xian J, Riva A, et al. Epilepsy Course and Developmental Trajectories in *STXBP1*-DIE. *Neurol Genet*. 2022 May 31;8(3):e676. doi: 10.1212/NXG.0000000000000676. PMID: 35655584; PMCID: PMC9157582.
4. Stamberger H, Crosiers D, Balagura G, et al. Natural History Study of *STXBP1*-Developmental and Epileptic Encephalopathy into Adulthood. *Neurology*. 2022 Jul 19;99(3):e221-e233. doi: 10.1212/WNL.000000000000200715. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35851549.

Crisi generalizzate toniche e tonico-cloniche nel primo anno di vita: sono davvero generalizzate e a quale sindrome epilettica sono correlate?

M. Conti¹, D. Serino², L.M. Piscitello¹, M. Mercier¹, M.E. Santarone³, L. de Palma¹, F. Vigevano¹, N. Specchio¹, L. Fusco¹

¹ Unità di Neurologia clinica e sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Dipartimento di Neurologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Royal Aberdeen, Aberdeen

³ La Nostra Famiglia, IRCCS Eugenio Medea, Bosisio Parini

Nel primo anno, crisi generalizzate tonico-cloniche (gTC) e generalizzate toniche (gT) non sembrano correlate a specifica sindrome epilettica. Ne valutiamo il pattern EEG e l'inquadramento eziologico e sindromico.

Pazienti 0-12 mesi, crisi gTC e gT video-registrate nel periodo 2011-2021. Analisi: età esordio/registrazione, etiologia, sindrome, pattern EEG.

41 pazienti; età media all'esordio 4.48 ± 3.76 mesi, al video-EEG 6.02 ± 3.35 mesi. In nessuno etiologia strutturale. Etiologia genetica in 27/39 (69%). Geni più rappresentati: KCNQ2, PRRT2, SZT2. *Self-Limited Neonatal/Infantile Epilepsy* (SeLNIE) in 13/41 (32%), *Developmental and Epileptic Encephalopathy* (DEE) in 28/41 (68%). Nelle SeLNIE, crisi sempre gTC (13/13). Nelle DEE, gTC in 11 (39%), gT in 17 (61%). Nessuna crisi gT nelle SeLNIE. Inizio EEG focale in 1/17 gT, 23/24 gTC, 13/13 (100%) gTC delle SeLNIE. *Postictal generalized EEG suppression* (PGES) in 9/13 gTC delle SeLNIE (69%), in 6 gTC delle DEE (67%), in 3 gT delle DEE (33%). La regressione logistica rivela una correlazione positiva PGES/crisi gTC (OR=7.778, $p=0.007$), il t-test una differenza significativa tra durata media dei due tipi di crisi (gTC/gT). Inoltre, significativa è la differenza della durata media delle crisi nei due gruppi sindromici (SeLNIE/DEE) [$p<0.05$]. Crisi gTC hanno durata media maggiore rispetto alle crisi gT. Crisi gTC delle SeLNIE sono più lunghe delle crisi gTC delle DEE.

Crisi gTC e gT nel primo anno sono perlopiù ad etiologia genetica. Crisi gT sono esclusive delle DEE. SeLNIE hanno crisi gTC con esordio focale. gTC più prolungate sono appannaggio delle SeLNIE. PGES è più frequente nelle crisi gTC.

Bibliografia

1. Zuberi, S.M., et al., *ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions*. *Epilepsia*, 2022. 63(6): p. 1349-1397.
2. Nunes, M.L., et al., *Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review*. *Epilepsia Open*, 2019. 4(1): p. 10-29.
3. Serino, D., et al., *Focal seizures versus epileptic spasms in children with focal cortical dysplasia and epilepsy onset in the first year*. *Epilepsy Res*, 2015. 109: p. 203-9.

Predittori clinici ed elettroencefalografici dell' outcome neurocognitivo, neuropsicologico e psichiatrico nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo su base genetica: studio monocentrico retrospettivo di coorte

M. Mastrangelo^{1,2}, F. Manti^{1,2}, G. Ricciardi¹, R. Bove¹, C. Greco¹, M. Tolve^{2,3}, V. Leuzzi^{1,2}, F. Pisani^{1,2}

¹ Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

² Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I, Roma.

³ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma

Studio monocentrico retrospettivo di coorte per definire predittori di outcome nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) genetiche.

Analizzati dati demografici, clinici, elettroencefalografici, genetico-molecolari, neurocognitivi, neuropsicologici e psichiatrici in pazienti con DEE genetiche diagnosticate nel periodo 1997-2021.

Reclutati 100 pazienti (53 maschi e 47 femmine; età media di 15.61 ± 8.59 anni; durata media del follow-up di 10.46 ± 8.37 anni).

Funzioni cognitive e adattive sono risultate maggiormente compromesse nei pazienti con esordio più precoce delle crisi (punteggio composito VABS-II: $r=0.350$, $p=0.001$; BRIEF control subscale, $r=-0.253$; $p=0.031$).

Una correlazione negativa è stata individuata tra durata dell'epilessia e QI, punteggio composito VABS-II e variabilità ($r=-0.234$, $p=0.019$; $r=-0.367$, $p=0.001$; $R^2=0.455$, $p=0.005$).

Evidenziate correlazioni tra:

- ritardo/mancanza di maturazione/organizzazione del tracciato EEG e QI ($r=0.587$, $p=0.001$), punteggio composito VABS-II ($r=0.658$, $p=0.001$), punteggi BRIEF-MI e BRIEF-GEC ($r=-0.375$, $p=0.001$ and $r=-0.236$, $p=0.033$), scores ASEBA per ansia ($r=-0.220$, $p=0.047$), e ADHD ($r=-0.233$, $p=0.035$).

Ulteriore correlazione evidenziate tra:

-numero complessivo di farmaci anticrisi usati e QI ($r=-0.414$, $p=0.001$), punteggio composito VABS-II ($r=-0.496$, $p=0.001$), e punteggio BRIEF-MI ($r=0.294$, $p=0.012$);

-età all'inizio della terapia antiepilettica e punteggio ASEBA per ansia ($r=0.272$, $p=0.013$).

Una storia di stati di male epilettico è risultato un significativo predittore di peggiori performances adattive.

Definiti sei predittori clinici/elettroencefalografici di outcome neurocognitivo, neuropsicologico e psichiatrico: età all' esordio delle crisi, durata dell'epilessia, ritardo/mancanza di maturazione/organizzazione del tracciato EEG, storia di stato di male epilettico, età all' introduzione della terapia antiepilettica e numero di farmaci anticrisi usati.

Bibliografia

1. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83- 89.
2. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*. 2017; 58:1123-1130. *Riferimenti*

Comunicazioni Libere

**CHIRURGIA DELLA EPILESSIA
E INDAGINI FUNZIONALI
IN EPILESSIA**

Follow up a lungo termine di pazienti affetti da encefalopatia ipossico ischemica sottoposti a ipotermia terapeutica: focus sugli aspetti epilettologici e del neurosviluppo

I. Scalabrini^{1,3}, E. Caramaschi², M. Quintiliani⁴, D.I. Battaglia^{4,5}, P. Bergonzini², L. Lugli⁶

1 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2 Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

3 Unità Pediatria e Neonatologia, Ospedale R. di Carpi, AUSL Modena

4 Child Neuropsychiatry Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Rome

5 Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Neuropsichiatria infantile, Rome

6 Unità di Neonatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Ad oggi sono dati limitati in letteratura relativi all'outcome a lungo termine dei pazienti affetti da encefalopatia ipossico ischemica (HIE) sottoposti a ipotermia. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'outcome epilettico, motorio e cognitivo dei pazienti con HIE sottoposti a IT all'età scolare. Particolare focus è stato rivolto all'outcome epilettologico, ai fattori di rischio di sviluppo di epilessia post-neonatale, a alle problematiche del neurosviluppo.

Studio retrospettivo bicentrico condotto su 97 pazienti affetti da HIE e sottoposti a IT arruolati dal 2009 al 2016 presso il Policlinico Universitario Agostino Gemelli e l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena. Per ogni paziente è stato valutato l'outcome a 24 mesi e a 6 anni valutando il tasso di: PCI, epilessia post natale, ritardo cognitivo. I dati relativi alla valutazione cognitiva di sviluppo sono stati ricavati dall'esecuzione di test cognitivi a 24 mesi e in epoca scolare (Griffiths vs WPPSI).

Dallo studio emerge come i soggetti con HIE sottoposti a IT presentino una buona prognosi in termini di comorbilità maggiore: PCI, epilessia post-natale e ritardo cognitivo (QS <85) con incidenza rispettivamente del 8,3%, 12,4%, 15,4%. L'incidenza di epilessia post neonatale si attesta al 12,4% nella prima infanzia, con diagnosi dopo i 24 mesi nel 50% dei casi. La presenza di HIE III, lo sviluppo di crisi convulsive neonatali, un pattern EEG severamente alterato post ipotermia, la presenza di danno talamico/gangliare alla RMN cerebrale sono i principali fattori predittivi lo sviluppo di epilessia post-natale. Dal confronto delle valutazioni cognitive a 24 mesi e a 6 anni emerge che sino al 12% della popolazione in esame presenta un caduta cognitiva con QS < 85 in epoca scolare, il 18,5% della popolazione necessita di una forma supporto scolastico (PDP;BES;sostegno), il 22% presenta sequele minori del neurosviluppo: l'area del linguaggio, l'attenzione, la memoria sono le aree maggiormente interessate.

L'introduzione dell'IT ha modificato l'evoluzione naturale di questi pazienti in termini di comorbilità maggiore. I dati dello studio evidenziano però un'aumentata incidenza di problematiche minori a lungo termine dei pazienti affetti da HIE rispetto ai propri pari con necessità di ampliare i follow up attuali almeno sino all'epoca scolare.

Bibliografia

- 1. Liu X, Jary S, et al. Reduced infancy and childhood epilepsy following hypothermia-treated neonatal encephalopathy. *Epilepsia*. 2017 Nov;58(11):1902-1911.*
- 2. Cainelli E, Vedovelli L, Mastretta E, Gregori D, Suppiej A, Bisiacchi PS. Long-Term Outcomes after Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia: A Longitudinal, Prospective, Multicenter Case-Control Study in Children without Overt Brain Damage. *Children (Basel)*. 2021 Nov 22;8(11):1076. doi: 10.3390/children8111076. PMID: 34828791; PMCID: PMC8625352.*

3. *Lee-Kelland R, Jary S, Tonks J, Cowan FM, Thoresen M, Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020 Jan;105(1):8-13. doi: 10.1136/archdischild-2018-316509. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31036702*

Valutazione dei disturbi del sonno nelle prime diagnosi di epilessia in età pediatrica: uno studio su 110 pazienti afferiti presso il CRE Infanzia e Adolescenza di Brescia

E. Schiavon¹; E. Zambrelli¹, E. Campostrini², E. Crotti²; J. Galli^{2,3}; G. Milito², E. Fazzi³; M. P. Canevini^{1,4}; L. Giordano²

1 Centro Regionale Epilessia – ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

2 Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – ASST Spedali Civili di Brescia

3 Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Brescia, Brescia

4 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi di Milano, Milano

I disturbi del sonno sono frequenti comorbilità nei pazienti con epilessia.^{1,2} Non vi sono attualmente studi che indagano questi disturbi in età evolutiva al momento della diagnosi di epilessia, prima dell'introduzione della terapia.

Tra Ottobre 2021 e Settembre 2022 182 soggetti hanno ricevuto una prima diagnosi di epilessia c/o il CRE di Brescia, 144 di età 3-16 anni. Tra questi, sono stati selezionati 110 pazienti consecutivi, escludendo disturbi del neurosviluppo e disabilità intellettiva e fisica.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo neurologico, EEG in veglia e sonno, questionari validati per i disturbi del sonno (SDSC) e per i disturbi comportamentali-emotivi (CBCL).

Sono stati studiati separatamente soggetti in età prescolare (n=42) e in età scolare (n=68). È emersa una differenza statisticamente significativa (p=0.007) nella frequenza dei disturbi del sonno in questi due gruppi (4% età prescolare e 19% età scolare).

Rispetto alla popolazione generale, descritta in letteratura, solo il gruppo di età scolare presenta un aumento statisticamente significativo per il punteggio totale di SDSC (p=0.002) e per alcuni fattori, quali i DIMS, DA e DTVS.

Le forme generalizzate con crisi tonico-cloniche e le forme focali con punte centro-temporali presentano maggiormente disturbi della transizione sonno-veglia, soprattutto se femmine (p=0.017). È presente una correlazione fra il punteggio totale SDSC e la CBCL totale e internalizzante.

Da questi dati emerge l'importanza della valutazione del sonno al primo accesso per epilessia in età evolutiva, anche mediante questionari validati, specialmente in età scolare e in alcune forme di epilessia, per individuare i casi che necessitino di uno specifico follow-up e/o eventuale trattamento.

Bibliografia

- 1. Layne Moore J, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C, St Louis StLouisErik EK. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy A case report of a patient with generalized convulsive. Neurotherapeutics. 2021; 18:170-180.*
- 2. Zambrelli E, Turner K, Vignoli A, et al. Sleep disturbances in Italian children and adolescents with epilepsy: A questionnaire study. Epilepsy behav. 2020 May; 106:107014*

Crisi tonico cloniche generalizzate ad esordio focale (FBGTC) nell'epilessia mioclonica giovanile

M.S. Dettori¹, F. Banditelli², S. Cossu¹, M. Asunis¹, D. Pruna²

1 Neurologia ed Epilettologia pediatrica, ASL Cagliari, Cagliari

2 Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Cagliari

Nell'epilessia mioclonica giovanile (JME) le crisi generalizzate tonico cloniche (GOTCS) si presentano in >90% degli individui. Una crescente letteratura ha sottolineato che alcuni pazienti con JME possono avere crisi tonico cloniche generalizzate precedute da manifestazioni focali. Presentiamo una serie di pazienti con JME e crisi ad esordio focale e successiva generalizzazione.

Abbiamo rivisto la documentazione video-EEG dei pazienti con JME dal 2010 ad oggi. Sono state registrate 6 crisi generalizzate con esordio focale: 2 al risveglio e 4 alla SLI (4 femminine e un maschio, di età tra i 12 e i 16 anni). Di una paziente abbiamo registrato due crisi.

L'EEG critico in 4 pazienti mostra un esordio focale fronto temporale (2 dx, 2 sn), uno fronto parietale sn e uno temporoparietale sn. Clinicamente osserviamo deviazione di capo ed occhi controlaterali alla focalità e successiva fase tonico clonico generalizzata. Assente lento focale post-critico.

L'epilessia è "un disordine di network" e le stesse crisi generalizzate vengono considerate originare da uno specifico network con reclutamento rapido e rapida distribuzione bilaterale. Caratteristiche semeiologiche focali sono state descritte anche nelle epilessie generalizzate idiopatiche. La dimostrazione di una lateralizzazione precoce nei nostri pazienti, con caratteristiche talvolta indistinguibili dalle crisi a esordio focale, è compatibile con l'ipotesi di una ipereccitabilità corticale focale. Talvolta queste caratteristiche possono portare a una inappropriata diagnosi e ad una errata scelta terapeutica. Per quanto il meccanismo rimanga sconosciuto occorre quindi considerare la possibilità di un esordio focale delle crisi generalizzate nell'JME.

Bibliografia

- 1. C. Ferrie, Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies*
- 2. H. Christie, Can semiology differentiate between bilateral tonic-clonic seizures of focal onset and generalized onset*
- 3. M. Khaing, Focal epilepsy recruiting a generalized network of juvenile myoclonic epilepsy: a case report*

Efficacia a lungo termine della stimolazione vagale in un'ampia coorte di pazienti con epilessia farmacoresistente: esperienza di un singolo centro

E. Cesaroni, S. Cappanera, M. Luzi[^], R. Trignani[^], N. Zamponi*, S. Mattozzi[§], S. Siliquini*, C. Marini*, S. Matricardi[§]*

** Azienda Universitaria Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche- SOD Neuropsichiatria Infantile*

[^] Azienda Universitaria Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche- SOSD Neurochirurgia

[§] Università di Chieti – Clinica Pediatrica “Azienda Sanitaria Territoriale Pesaro Urbino- Neuropsichiatria Infantile

Valutare l'efficacia a lungo termine della stimolazione vagale (VNS) in pazienti con epilessia farmacoresistente.

Sono stati arruolati pazienti sottoposti ad impianto VNS presso il Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia dell'infanzia di Ancona dal Gennaio 2000 a Gennaio 2019. L'efficacia a lungo termine è stata valutata in relazione all'età all'impianto, tipo di crisi, eziologia e durata dell'epilessia.

160 pazienti con età mediana all'impianto di 14.7 anni sono stati sottoposti a VNS. L'età mediana di esordio dell'epilessia era di 1.1 anni, e la durata pre-impianto di 11 anni. Il follow-up medio era di 60.3 mesi. L'effetto della stimolazione, valutato a 12 mesi, presentava una progressiva riduzione media delle crisi del 36.38% rispetto al baseline, con riduzione persistente ad ogni follow-up.

La minore età all'impianto (<6 anni, $p=0.03$) e la più breve durata dell'epilessia ($p<0.01$), avevano una correlazione significativa con la riduzione della frequenza critica.

Dopo un periodo di almeno cinque anni di VNS attiva, molti pazienti hanno mostrato una riduzione stabile delle crisi, con persistenza di risposta anche dopo sospensione della stimolazione.

I migliori candidati alla VNS sono i pazienti con una breve storia di epilessia e con un'età all'impianto <6 anni. La VNS dopo alcuni anni di stimolazione, porta ad una riduzione stabile della frequenza delle crisi che persiste anche quando questa viene disattivata. Questi dati inducono ad ipotizzare che la VNS presenta effetti antiepilettici e non si limita ad una azione sulle crisi solo con stimolazione attiva.

Bibliografia

1. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up
Ayse Serdaroglu et al - Childs Nerv Syst 2017
2. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center
David Révész, Elinor Ben-Menachem J Neurosurg Pediatr March 25, 2016

Stimolazione cerebrale non invasiva nello stato epilettico refrattario e super-refrattario

A, Nilo¹, C. Lettieri², L. Verriello², M. Valente³, G. Pauletto²

1 Clinica Neurologica, Dipartimento Testa, Collo e Neuroscienze, ASUFC Udine

2 Neurologia, Dipartimento Testa, Collo e Neuroscienze, ASUFC Udine

3 Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine

Lo stato epilettico refrattario (RSE) e super-refrattario (SRSE) rappresentano sfide terapeutiche per le difficoltà gestionali, le complicanze secondarie e la mancanza di protocolli validati. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è una metodica non invasiva utilizzata nel trattamento della depressione maggiore, del dolore cronico, dei disturbi del movimento e dell'epilessia.¹ Poche sono le esperienze di un suo utilizzo nel trattamento di RSE e SRSE.^{2,3}

Descrizione di 3 pazienti (2 maschi e 1 femmina) ricoverati presso il nostro ospedale per SE non convulsivi (NCSE), divenuti refrattari e super-refrattari, sottoposti a rTMS.

Abbiamo analizzato 3 pazienti: due con RSE sintomatico acuto di un evento cerebrovascolare (emorragia cerebrale occipitale sinistra ed ischemia cerebrale temporo-occipitale sinistra), uno con SRSE ad eziologia indeterminata. Tutti i pazienti non hanno risposto a farmaci di I e II linea così come a trattamenti alternativi (steroidi, immunoglobuline umane). I due pazienti con SE sintomatico acuto non sono stati trattati con farmaci anestetici in considerazione del quadro clinico e delle numerose comorbidità, mentre il terzo paziente è stato sottoposto a sedazione profonda senza beneficio. Abbiamo trattato ciascun paziente con 10 sessioni di rTMS inibitoria focalizzata sul focus epilettico, con successiva risoluzione clinica ed elettroencefalografica dello SE, senza effetti avversi. A 6 mesi, nessun paziente ha presentato recidiva di crisi o SE.

La rTMS può rappresentare una terapia alternativa, efficace e sicura, all'anestesia generale in pazienti affetti da RSE non convulsivo senza coma o nei pazienti con SRSE non responsivi a multipli trattamenti farmacologici.

Bibliografia

1. Lefacucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 2020; 131(2): 474-528
2. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gilman LM, Kazina CJ. Transcranial magnetic stimulation for status epilepticus. *Epilepsy Res Treat*, 2015; 2015: 678074
3. Trinkka E, Brigo F. Neurostimulation in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*, 2019; 101(PtB): 106551.

Epilessia meningioma-relata: un legame a lieto fine?

G. Pauletto¹, A. Nilo², M. E. Zonta³, S. Pez^{2,4}, M. Valente^{2,4}, M. Skrap⁵, T. Ius⁵

1 Neurologia, Dipartimento Testa, Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

2 Clinica Neurologica, Dipartimento Testa, Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

3 Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona, Verona

4 Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, Udine

5 Neurochirurgia, Dipartimento Testa, Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

Un terzo dei pazienti con meningioma presenta almeno una crisi epilettica nel corso della malattia e, nel 20-50% dei casi, la crisi costituisce il sintomo d'esordio¹. Solo il 30% dei pazienti operati continua a presentare crisi anche nel post-operatorio; a questi si aggiungono i soggetti con crisi tardive². Diversi fattori di rischio sono implicati nella genesi di crisi epilettiche meningioma-relate, sia nel pre- che nel post-operatorio³. La persistenza di crisi dopo l'intervento si associa ad un peggior outcome, in termini di qualità di vita.

Studio retrospettivo monocentrico su pazienti operati per meningioma, tra gennaio 2015 e marzo 2020, presso la Neurochirurgia dell'Ospedale Universitario di Udine.

Su 358 pazienti, 73 (20.4%) hanno presentato crisi epilettiche all'esordio, prevalentemente focali con evoluzione tonico-clonica bilaterale (61.6%). L'età ($p < 0.001$), l'edema peri-tumorale ($p < 0.001$) e la sede ($p < 0.005$) sono risultati fattori di rischio per crisi all'esordio. Confrontando i pazienti con crisi e quelli senza crisi, si osservavano le seguenti differenti caratteristiche: età media minore ($p = 0.001$); KPS pre-operatorio inferiore ($p = 0.002$); localizzazione del meningioma sulla convessità ($p < 0.001$); Simpson Grade inferiore ($p = 0.02$); minor incidenza di deficit neurologici pre-operatori ($p = 0.01$); incidenza maggiore di edema peri-tumorale pre-operatorio ($p < 0.001$). A 24 mesi, l'88.2% dei pazienti era in classe di Engel Ia. Non è stata osservata correlazione con la progressione di malattia.

L'epilessia meningioma-relata presenta globalmente un buon outcome post-chirurgico e non sembra correlare con la progressione di malattia.

Bibliografia

1. Xue H, Svenisson O, Tomson T, et al. Intracranial meningiomas and seizures: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015; 157(9): 1541-8.
2. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, et al. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*, 2016; 124(6): 1552-61.
3. Gadot R, Khan AB, Patel R, et al. Predictors of postoperative seizure outcome in supratentorial meningioma. *J Neurosurg*, 2022;137: 515-24.

Phase-Amplitude Coupling tra oscillazioni ad alta e bassa frequenza come biomarker istopatologico di displasia corticale focale

L. Ricci^{1,2}, E. Tamilia³, M. Mercier⁴, C. Pepi⁴, G. Carfi-Pavia⁴, A. De Benedictis⁵, G. Assenza^{1,2}, V. Di Lazzaro^{1,2}, F. Vigeveno⁶, N. Specchio⁴, L. De Palma⁴.

- 1 *Department of Neurology and Neurophysiology, Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Álvaro del Portillo, 21 - 00128 Rome*
- 2 *Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Via Álvaro del Portillo, 200 - 00128 Rome*
- 3 *Fetal-Neonatal Neuroimaging Developmental Science Center, Division of Newborn Medicine, Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston*
- 4 *Rare and Complex Epilepsies, Department of Neurological Science, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Member of European Reference Network EpiCARE, 00165 Rome*
- 5 *Neurosurgery Unit, Department of Neurosciences, Bambino Gesù Children's Hospital, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Rome*
- 6 *Department of Neurological Science, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Member of European Reference Network EpiCARE, Rome*

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare se il phase-amplitude coupling (PAC) ictale tra attività EEG ad alta frequenza e quella a bassa frequenza possa essere utilizzato come biomarker istopatologico preoperatorio di displasia corticale focale (FCD). Ipotizziamo che le crisi epilettiche delle FCD presentino manifestazioni in termini di PAC uniche che possono essere ricollegate alle loro specifiche caratteristiche istopatologiche.

Abbiamo esaminato retrospettivamente 12 bambini con FCD ed epilessia farmaco-resistente sottoposti con successo a chirurgia dell'epilessia. Abbiamo identificato l'onset delle crisi registrate invasivamente con stereo-EEG. Abbiamo stimato la forza del PAC tra le oscillazioni a bassa frequenza e alta frequenza per ogni crisi mediante il Modulation Index (MI). Per testare l'associazione tra PAC ictale e sottotipi di FCD sono stati utilizzati modelli a effetti misti generalizzati (GLM) e l'analisi receiver operating characteristic (ROC).

Il PAC ictale è risultato significativamente più alto nei pazienti con FCD di tipo II rispetto ai pazienti con FCD tipo I, sono negli elettrodi considerati "seizure onset zone" (SOZ) ($p < 0,005$). Non sono state riscontrate differenze nel PAC ictal su elettrodi non-SOZ. Il PAC preictale registrato sugli elettrodi SOZ ha predetto l'istopatologia della FCD con un'accuratezza di classificazione $> 0,9$ ($p < 0,05$).

Le correlazioni tra istopatologia e neurofisiologia suggeriscono il contributo del PAC ictale come biomarker preoperatorio dei sottotipi di FCD. Sviluppata in un'applicazione clinica di routine, questa tecnica potrà aiutare a migliorare la gestione clinica e facilitare la previsione dell'outcome chirurgico nei pazienti con FCD sottoposti a monitoraggio stereo-EEG.

Il ruolo dell'amigdala nell'apnea ictale centrale indagato tramite analisi morfometriche strutturali

E. Micalizzi^{1,2}, A. Ballerini³, G. Giovannini^{2,4}, M. C. Cioclu^{3,4}, S. Scolastico³, M. Pugnaghi⁴, N. Orlandi^{3,4}, M. Malagoli⁵, M. Genovese⁵, A. Todeschini⁵, L. Giunta⁵, F. Villani¹, S. Meletti^{3,4}, A. E. Vaudano^{3,4}

1 UO di Neurofisiologia, Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

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

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

4 UO di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Modena

5 Unità di Neuroradiologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Modena

L'apnea ictale centrale (ICA) è una manifestazione clinica frequentemente associata alle crisi focali, in particolare del lobo temporale, ed è considerata un segno indiretto del coinvolgimento dell'amigdala nel network epilettogeno. Tecniche avanzate di neuroimaging possono essere utilizzate per individuare validi biomarker per l'occorrenza di ICA.

Da aprile 2020 a settembre 2022, sono stati reclutati prospetticamente pazienti con epilessia focale sottoposti a monitoraggio video-EEG prolungato, completo di poligrafia respiratoria. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi: pazienti con ICA (ICA), pazienti senza ICA (noICA) e 30 controlli sani (HC). Per valutare la presenza di differenze morfometriche a livello di strutture sottocorticali in relazione all'occorrenza di ICA, sono state raccolte le sequenze T1 3D di RMN encefalo dei soggetti dei tre gruppi e utilizzate per analisi di VBM ("voxel-based morphometry") e di segmentazione e sottosegmentazione con FreeSurfer (versione 7.1).

Sono stati reclutati 46 pazienti (età 15-60 anni; 26 maschi): 16 ICA e 30 noICA. L'analisi VBM *whole-brain* ha mostrato un aumento del volume dell'amigdala ipsilaterale alla zona epilettogena nel gruppo ICA rispetto ai pazienti noICA. Le analisi di sottosegmentazione dell'amigdala hanno evidenziato un aumento significativo del volume dell'amigdala ipsilaterale alla zona epilettogena rispetto ai controlli [F(1,76)=5.383, pFDR=.042] e ai pazienti noICA [F(1,76)=5.383, pFDR=.038], più specificatamente del complesso basolaterale [rispettivamente F(1,76)=6.160, pFDR=.037; F(1,76)=5.121, pFDR=.034].

I dati ottenuti confermano il ruolo chiave dell'amigdala nelle modificazioni respiratorie ictali e sono a supporto dell'ipotesi che lievi modificazioni strutturali dell'amigdala e dei suoi sottonuclei potrebbero essere validi biomarker morfologici dell'ICA.

Bibliografia

1. Lacuey N, Hampson JP, Harper RM, Miller JP, Lhatoo S. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology*. 2019;92(7):e655-e669. doi:10.1212/WNL.0000000000006920
2. Ballerini A, Tondelli M, Talami F, et al. Amygdala subnuclear volumes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and in non-lesional patients. *Brain Commun*. 2022;4(5):fcac225. doi:10.1093/braincomms/fcac225
3. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights from Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol*. 2019; 10:185. doi:10.3389/fneur.2019.00185

Stimolazioni elettriche in aree motorie primarie e secondarie: analisi delle risposte cliniche evocate in Stereo-EEG in pazienti pediatrici

G. Nobile¹, L. Tassi², E. Cognolato^{1,3}, L. Bosisio^{1,3}, C. Bagliani^{1,3}, G. Barbagallo^{1,3}, G. Prato³, MM. Mancardi³, M. Cataldi³, A. Pistorio⁴, PG. D'Orio², F. Cardinale², M. Cossu², L. Nobili^{1,3}, R. Mai²

*1 Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili
Università degli studi di Genova, DINOGMI, Genova*

*2 "Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, Department of Neuroscience, ASST Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda, Milan*

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

4 Istituto Giannina Gaslini, Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, Genoa

L'esperienza clinica ed i dati di letteratura hanno ipotizzato che possano essere necessari diversi parametri di stimolazione elettrica intracorticale durante studio Stereo-EEG in base alla classe di età, ponendo il dubbio che la popolazione pediatrica possa essere parzialmente refrattaria a stimolazione rispetto a soggetti adulti.

È stata eseguita un'analisi retrospettiva delle stimolazioni di pazienti pediatrici registrate presso il centro Chirurgia dell'Epilessia Ospedale Niguarda dal 1° gennaio 2011 al 31° Dicembre 2021 (1686 stimolazioni). Sono stati inclusi pazienti di età inferiore o uguale a 16 anni con esame neurologico negativo e sufficiente grado di collaborazione, i cui elettrodi erano posizionati in aree motorie primarie e secondarie. Sono state escluse le stimolazioni che hanno indotto after-discharge ed episodi critici. Il grado di complessità della manifestazione è stato valutato attraverso un parametro quantitativo, inteso come numerosità di segni clinici componenti una singola manifestazione, e un parametro qualitativo, definito come tipologia di segni clinici costituenti una singola manifestazione (segno clinico motorio semplice o complesso, sensitivo, linguaggio e indefinito).

L'analisi ha rilevato un crescente grado di complessità di manifestazione attraverso le tre classi di età. Inoltre, alcune aree motorie risultano refrattarie alle stimolazioni rispetto ad altre. Questo dato è stato rilevato, seppur in percentuali differenti, in tutte e tre le classi di età, suggerendo una relazione tra funzione dell'area di interesse e responsività alla stimolazione elettrica. Infine, una lieve disabilità intellettiva o l'assunzione di farmaci anti-crisi correlano a minor efficacia delle stimolazioni.

Questo studio è un utile strumento di riflessione sia in merito a una possibile rivalutazione dei parametri di stimolazione in base alla classe di età e all'area anatomica di interesse, che un inquadramento generale delle differenze tra aree motorie primarie e secondarie in relazione anche alle fasi maturative cerebrali.

Bibliografia

- 1. Arya R, Ervin B, Holloway T, Dudley J, Horn PS, Buroker J, Rozhkov L, Scholle C, Byars AW, Leach JL, Mangano FT, Greiner HM, Holland KD. Electrical stimulation sensorimotor mapping with stereo-EEG. Clin Neurophysiol. 2020 Aug;131(8):1691-1701*
Hyslop A, Duchowny M. Electrical stimulation mapping in children. Seizure. 2020 Apr; 77:59-63

Pattern alternante ciclico nell'epilessia del lobo temporale con o senza sindrome delle apnee ostruttive del sonno: studio polisomnografico

A. Romigi, M. Caccamo, F. Testa, S. Cappellano, G. Vitrani, A. D'Aniello, D. Centonze and Di Gennaro Giancarlo

IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo

Valutare le differenze della macrostruttura del sonno e del pattern alternante ciclico in pazienti con epilessia del lobo temporale con (AHI \geq 5, TLE-OSA) o senza OSA (AHI $<$ 5, TLE).

24 pazienti con TLE-OSA e 19 pazienti con TLE sono stati inclusi nello studio. Analisi della macrostruttura del sonno e dei parametri del pattern alternante ciclico (CAP). Il gruppo TLE-OSA è stato diviso in 2 sottogruppi per severità dell'OSAS (gruppo "milder" AHI $<$ 20/h, moderato-severo AHI \geq 20).

Il gruppo TLE-OSA vs TLE mostrava maggiore tempo di letto(p=0.049), veglia infrasonno(p=0.02). Il Gruppo "milder" vs TLE aveva maggiore veglia infrasonno(p=0.04). L'analisi del CAP ha mostrato un maggiore CAP rate in N1(p=0.02), minore A2%(p=0.046), maggiore A3%(p=0.005), indice di A3(p=0.013), minore fase A(p=0.008), A1(p=0.004), A2(p=0.033) e A3(p=0.046) nei TLE-OSA vs TLE. Il gruppo "milder" vs TLE mostrava una minore durata della fase A(p=0.03), mentre quelli con AHI \geq 20 vs TLE una maggiore A3%(p=0.01), minore durata di A1(p=0.03). Correlazione parziale corretta per età, genere e BMI mostrava una correlazione positiva tra AHI e CAP rate in N1(r=0.34;p=0.03), A3%(r=0.46;p=0.003), indice di A3(r=0.32;p=0.04) e correlazione negativa con A2%(r=-0.32;p=0.039), con la durata della fase A(r=-0.31;p=0.04), di A1(r=-0.43;p=0.006); una correlazione positiva del ODI con A3%(r=0.35 p=0.025) e negativa con la durata di A1(r=0.37;p=0.018). La severità dell'ipoventilazione(T90) mostrava una correlazione diretta con la durata della fase B (r=0.32; p=0.04).

Il nostro studio dimostra un sonno più frammentato in TLE-OSA. L'alterazione della CAP nel gruppo con OSAS comporta il fallimento dei meccanismi adattativi e dei processi maladattivi dell'arousal (A3) più evidenti negli OSAS più gravi. La gravità dell'OSAS ha mostrato una marcata relazione con l'arousal corticale.

Bibliografia

1. Gnoni V, Drakatos P, Higgins S, Duncan I, Wasserman D, Kabiljo R, Mutti C, Halasz P, Goadsby PJ, Leschziner GD, Rosenzweig I. Cyclic alternating pattern in obstructive sleep apnea: A preliminary study. *J Sleep Res.* 2021 Dec;30(6):e13350. doi: 10.1111/jsr.13350. Epub 2021 May 3. PMID: 33939202.
2. Romigi A, D'Aniello A, Caccamo M, Testa F, Vitrani G, Grammaldo L, De Risi M, Casciato S, Cappellano S, Esposito V, Centonze D, Di Gennaro G. Sleep macrostructure and cyclic alternating pattern in patients who underwent surgery for hippocampal sclerosis: A prospective controlled polysomnographic study. *Sleep Med.* 2022 Dec;100:419-426. doi: 10.1016/j.sleep.2022.09.014. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36244316. Romigi A, D'Aniello A, Caccamo M, Vitrani G, Casciato S, Di Gioia B, Testa F, Centonze D, Di Gennaro G. Effects of eslicarbazepine as add-on therapy on sleep architecture in temporal lobe epilepsy: results from "Esleep" study. *Sleep Med.* 2020 Nov; 75:287-293. doi: 10.1016/j.sleep.2020.06.033. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32927378.

SWANe, “Standardized Workflow for Advanced Neuro-imaging in epilepsy”: una pipeline “user-friendly” per l’analisi dell’imaging multimodale nelle epilessie focali

A.E. Vaudano^{1,2}, M. Genovese³, S. Morbelli⁴, M. Lenge⁵, C. Barba⁵, L. Mirandola⁶, M.E. Caligiuri⁷, M. Caulo⁸, F. Panzica⁹, L. Berta¹⁰, F. Cardinale¹¹, C. Rossi-Espagnet¹², D. Tortora¹³

1 Unità di Neurologia, Ospedale Civile Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, Modena

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

3 Unità di Neuroradiologia, Ospedale Civile Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, Modena

4 Unità di Medicina Nucleare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

5 Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università degli Studi di Firenze, Firenze

6 Unità di Neurologia, Ospedale "San Giovanni Bosco", Torino

7 Neuroscience Research Center, Università Magna Græcia, Catanzaro

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

9 Dipartimento di Neurofisiologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

10 Dipartimento di Fisica Medica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

11 Centro "Claudio Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

12 Unità di Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma

13 Unità di Neuroradiologia, IRCCS, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Il neuroimaging multimodale contribuisce a delineare la zona epilettogena (EZ) ed è utile nel setting prechirurgico. Le pipeline attualmente disponibili richiedono esperienza di coding e sono difficili da implementare in tutti i centri. Descriviamo una nuova interfaccia per l’analisi dell’imaging multimodale chiamata SWANe “Standardized Workflow for Advanced Neuroimaging in epilepsy”.

Utilizzando una interfaccia intuitiva, basandosi sui tool FreeSurfer ed FSL, SWANe prevede due workflow. Il primo, orientato allo studio corticale morfo-funzionale per la localizzazione di EZ, conduce una analisi VBM su T13D e Flair3D, processing di FDG-PET e Arterial Spin Labelling, analisi della sostanza bianca con DTI. Il secondo, orientato alla valutazione strutturale dell’encefalo, di interesse chirurgico, genera modelli tridimensionali dei vasi venosi, dei fasci di sostanza bianca e dei clusters di attivazione fMRI. I risultati di SWANe vengono esportati in una scena multimodale per la revisione dei risultati in 3D-Slicer. Vengono inoltre generate matrici di trasformazione nello spazio MNI per la successiva esecuzione di analisi di gruppo.

Dati di imaging multimodale di pazienti con epilessia focale provenienti da 7 centri specializzati in epilettologia pediatrica e per adulti sono stati retrospettivamente analizzati con SWANe utilizzando entrambi i workflow. La fattibilità dell’intero workflow è stata valutata su diverse workstation e una analisi della qualità dell’output è stata eseguita per ciascun paziente.

SWANe consente un’implementazione facile ed intuitiva delle elaborazioni avanzate dell’imaging multimodale nelle epilessie focali e potrebbe facilitare la diffusione di questi approcci su larga scala a livello nazionale.

Poster

**EPILETTOLOGIA
IN ETÀ ADULTA E ANZIANA**

NCSE and Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

M.C. Angeletti, S. Donzelli

Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Clinica Neurologica, Ancona

L' "Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome" è una complicanza della terapia CAR-T caratterizzata clinicamente dall'insorgenza acuta/subacuta di disturbo del linguaggio e dell'attenzione, tremori, cefalea, aprassia, e crisi epilettiche. La RMN encefalo, solitamente negativa, può mostrare edema cerebrale. Il quadro clinico-radiologico è reversibile nella maggioranza dei casi se prontamente trattato. Paziente 1: donna di 64 anni sottoposta a CAR-T per DLBCL. Insorgenza acuta il giorno seguente di afasia e scadimento dello stato di coscienza. All'EEG attività tipo punta-onda diffusa, compatibile con stato di male epilettico generalizzato non convulsivo. Il trattamento con midazolam, levetiracetam e desametasone determinava un miglioramento del quadro elettro-clinico, pur persistendo l'afasia. Alla RMN encefalo iperintensità in sede frontale sinistra con captazione contrastografica, ridotta al controllo successivo. Paziente 2: uomo di 23 anni sottoposto a CAR-T per B-LLA. Dopo 3 giorni esordio subacuto di cefalea, aprassia dell'arto superiore sinistro e scadimento dello stato di coscienza con versione dello sguardo verso sinistra. All'EEG attività tipo punta-onda nelle derivazioni di destra, compatibile con stato di male epilettico focale non convulsivo. Il trattamento con midazolam, desametasone e valproato determinava miglioramento del quadro elettro-clinico, pur persistendo l'aprassia. Alla RMN encefalo iperintensità in sede parieto-occipitale destra con captazione contrastografica, ridotta al controllo successivo. L'associazione tra NCSE ed ICANS potrebbe essere sottostimata a causa dell'utilizzo attualmente limitato dell'EEG per mancanza di pratiche standardizzate. Considerando l'ottima risposta alla terapia immediata, può essere utile avviare un monitoraggio EEG continuo dal giorno dell'infusione CAR-T. Desideriamo evidenziare come l'EEG sia uno strumento diagnostico fondamentale per identificare questa importante manifestazione dell'ICANS.

Bibliografia

1. *Saw JL, Sidiqi MH, Ruff M, et al. Acute seizures and status epilepticus in immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Blood Cancer J. 2022;12(4):62. Published 2022 Apr 13. doi:10.1038/s41408-022-00657-x*
2. *Philipp Karschnia, Justin T. Jordan, Deborah A. Forst, Isabel C. Arrillaga-Romany, Tracy T. Batchelor, Joachim M. Baehring, Nathan F. Clement, L. Nicolas Gonzalez Castro, Aline Herlopian, Marcela V. Maus, Michaela H. Schwaiblmair, Jacob D. Soumerai, Ronald W. Takvorian, Ephraim P. Hochberg, Jeffrey A. Barnes, Jeremy S. Abramson, Matthew J. Frigault, Jorg Dietrich, Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells, Blood, Volume 133, Issue 20, 2019, Pages 2212-2221, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-893396>.*

Enhancement post-mdc alla RM Encefalo in fase peri-critica nell'epilessia con crisi ad esordio focale dal lobo temporale ed evoluzione bilaterale: descrizione di un caso

G. Beneduce¹, S. Bartalini¹, L. Monti², A. Rossi¹, G. Vatti¹

1 Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. Neurologia, Neurofisiologia Clinica. Università di Siena, Siena

2 Unità di Neuroimmagini e Neurointerventistica, Dipartimento di scienze neurologiche, Azienda Ospedaliera universitaria senese, Siena

Le crisi epilettiche possono indurre alterazioni cerebrali visibili alla RM Encefalo, solitamente transitorie. Nelle crisi ad esordio focale, le anomalie sono frequentemente localizzate nell'ippocampo¹ e caratterizzate da iper o ipointensità in T2 e/o riduzione della restrizione in DWI/ADC². Presentiamo il caso di un uomo affetto epilessia con crisi ad esordio focale a partenza dal lobo temporale con riscontro alla RM Encefalo con mdc, eseguita in fase peri-critica, di enhancement post contrastografico a livello dell'ippocampo destro.

Uomo di 58 anni che accedeva in Pronto Soccorso per crisi caratterizzata da sensazione di fastidio epigastrico e successiva evoluzione bilaterale. Da circa 10 anni presentava episodi simili mai indagati. L'EEG mostrava frequenti brevi crisi a partenza dalla regione temporale destra talora con correlato clinico. La RM Encefalo eseguita dopo circa 24 ore mostrava tumefazione e iperintensità dell'ippocampo destro con disomogeneo enhancement dopo mdc. Indagini liquorali e sierologiche risultavano negative per patologie di natura autoimmune, virale o discariocinetica.

Veniva posta diagnosi di epilessia con crisi ad esordio focale temporo-mesiale destra con evoluzione bilaterale ed impostata terapia con Carbamazepina e Levetiracetam con controllo delle crisi.

Si può speculare che l'enhancement post-contrastografico a livello ippocampale alla RM in fase peri-critica sia correlato all'ipermetabolismo del focolaio epilettogenico che causa rottura della barriera emato-encefalica. Tale riscontro è raramente segnalato in letteratura nelle crisi epilettiche non secondarie ad alterazioni strutturali cerebrali, e quando presente, l'enhancement è solitamente limitato alle leptomeningi¹. Resta da valutare il dato a distanza dall'evento critico con un controllo RM in fase intercritica.

Bibliografia

1. Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, et al. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol* 2013; 82:1964.
2. Huang YC, Weng HH, Tsai YT, Huang YC, Hsiao MC, Wu CY, Lin YH, Hsu HL, Lee JD. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2009 Sep;86(1):72-81. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.05.011. Epub 2009 Jun 21. PMID: 19541453.

Attacchi critici di paura: uno studio video-EEG

F. Castellana^{1,2}, M.T. Di Claudio¹, V. Palumbo¹, M.R. Bianchi¹, F. Ciccone², G. D'Onofrio², A.M. Pennelli³, T. Popolizio³, G. d'Orsi¹

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia - UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² Università degli Studi di Ferrara

³ Servizio Psicologia Clinica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

⁴ Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

L'overlapping semeiologico tra attacchi di panico (PA) in pazienti con disturbo di panico e crisi epilettiche affettive (CA) in pazienti con epilessia focale temporale rappresenta una sfida diagnostica. Infatti, in circa il 10-15% dei pazienti con epilessia temporale è possibile riscontrare tra i sintomi ictali una sensazione improvvisa di paura¹. Presentiamo il caso di una paziente con epilessia focale misdiagnosticata per circa dieci anni con PA.

Paziente di 25 anni sottoposta a monitoraggio video-EEG poligrafico prolungato (18 ore) in corso di veglia e di sonno REM/NREM (con utilizzo di elettrodi supplementari zigomatici bilaterali), valutazione neuropsicologica e RM encefalo con studio mirato dei lobi temporali.

Abbiamo registrato 5 crisi epilettiche caratterizzate clinicamente da intensa sensazione di paura, malessere epigastrico con nausea/vomito, allucinazioni visive ed uditive, automatismi oro-alimentari e gestuali con la mano di destra a fronte di un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da una attività parossistica prevalente sulle derivazioni temporali e zigomatiche di destra. La valutazione neuropsicologica ha mostrato una disorganizzazione visuo-spaziale, mentre la RM encefalo ha documentato una lesione displastica dell'amigdala di destra.

Il monitoraggio video-EEG prolungato ha permesso un corretto inquadramento diagnostico di manifestazioni critiche ictali affettive erroneamente interpretate come PA. Il focus epilettogeno della "paura ictale" è di solito localizzato a livello del lobo temporale destro², in particolar modo a livello dell'amigdala e della corteccia cingolata anteriore³. I nostri dati elettro-clinici, neuropsicologici e neuroradiologici supportano un focus epilettogeno temporale destro.

Bibliografia

1. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2003 Jun;5(2):93-100. PMID: 12875952.
2. Scalise A, Placidi F, Diomedi M, De Simone R, Gigli GL. Panic disorder epilepsy? A case reports. *J Neurol Sci.* 2006 Jul 15;246(1-2):173-5. Doi: 10.1016/j.jns.2006.02.017. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16603192
3. Biraben A, Taussig D, Thomas P, Even C, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Feb;70(2):186-91. doi: 10.1136/jnnp.70.2.186. PMID: 11160466; PMCID: PMC1737203.

Crisi motorie e deterioramento cognitivo subacuto oltre l'ipotesi neurodegenerativa-oncologica: un caso non convenzionale di late-onset epilepsy

A. Castelli, F. Placidi, F. Avvento, A. Pagano, G. Di Mauro, C. Ferrazzoli, C. Liguori, N. B. Mercuri, F. Izzi

Centro per l'Epilessia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Una paziente di 65 anni affetta da distiroidismo e nevralgia trigeminale (a causa della quale, ad agosto 2022, aveva eseguito RMN encefalo nella norma), giungeva alla nostra osservazione per insorgenza, da novembre 2022, di difficoltà attentivo-mnesiche e di 3 crisi tonico-cloniche generalizzate, per le quali, durante un accesso in PS, era stata impostata terapia con Valproato 600 mg/die, con apparente beneficio. Veniva pertanto sottoposta ad esame neuropsicologico, mostrante deficit di memoria anterograda verbale e di pianificazione, ed eseguiva PET cerebrale con Fluorodesossiglucosio, che documentava ipercaptazione del tracciante a livello temporo-mesiale sinistro. Ricoverata nel nostro reparto (febbraio 2023), ripeteva RMN encefalo, che documentava iperintensità del segnale T2-FLAIR in sede temporo-mesiale sinistra, con analisi spettroscopica compatibile con lesione gliale di basso grado; eseguiva EEG, documentante, in corso di iperventilazione, attività critica focale subclinica in sede temporale sinistra, e rachicentesi, mostrante iperprotidorrachia (41 mg/dl) ed aumento della proteina tau (876 pg/ml). Nel sospetto di genesi autoimmune veniva effettuato ciclo di terapia con Metilprednisolone, al dosaggio di 1000 mg/die per 5 giorni; veniva inserita terapia con Lacosamide 200 mg/die in add-on. A distanza di 1 mese, veniva ripetuta RMN encefalo, documentante riduzione della quota edemigena circostante l'area di alterato segnale T2 in sede temporale; i risultati definitivi dell'esame liquorale confermavano, infine, l'ipotesi iniziale, evidenziando la presenza di anticorpi anti-LGI1. Il nostro caso suggerisce che la genesi autoimmune deve essere considerata nella diagnosi differenziale della late-onset epilepsy, soprattutto se associata a concomitanti disturbi mnesici e al riscontro di iperintensità T2 coinvolgenti le strutture mesiali temporali.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
2. Sijbe M, Zank M, von Podewils V, von Podewils F. Autoimmune Encephalitis in Late-Onset Seizures: When to Suspect and How to Treat. *Front Neurol.* 2021; 12:633999. Published 2021 Apr 7. doi:10.3389/fneur.2021.633999
3. Morano A, Cerulli Irelli E, Salamone EM, et al. Late-onset seizures and epilepsy: Electroclinical features suggestive of autoimmune etiology. *Front Neurol.* 2022; 13:924859. Published 2022 Aug 12. doi: 10.3389/fneur.2022.924859

Fistola Artero-Venosa durale cerebrale ad esordio con crisi epilettiche

N. Casula, A. Critelli, L. Gallo, N. Cavasin, R. Quatralè

UOC Neurologia e Stroke Unit. 2 UOC Neuroradiologia - Ospedale dell'Angelo- Mestre- Venezia

Le Fistole Artero-Venose Durali (FAVD) sono malformazioni vascolari intracraniche rare; si manifestano con emorragia o con un deficit neurologico non emorragico, soltanto nel 3% con crisi epilettiche. Presentiamo il caso di un paziente di 47 aa, ricoverato per la comparsa da qualche mese di brevi episodi caratterizzati da disturbo del visus in occhio sinistro con flash luminosi e senso di annebbiamento cui seguiva senso di instabilità, talora perdita di coscienza. Sottoposto a: RM encefalo con mdc, a dx in sede parietale posteriore alterato segnale e immagini serpiginose riferibili a vasi con prodotti di degradazione dell'emoglobina; EEG: frequenti anomalie epilettiformi presenti in regione temporo-parieto-occipitale destra (TPO dx) su attività di fondo lievemente rallentata. Si avviava terapia anticrisi (ASM). Nel sospetto malformativo vascolare eseguiva angiografia (AGF) che mostra una FAVD a livello del terzo posteriore della falce con drenaggio in vena parasagittale PO dx (Cognard tipo III); la successiva embolizzazione documentata completa esclusione della FAVD. Dopo circa 2 mesi, nuovo ricovero per crisi epilettica focale, analoga alle precedenti, associata a breve perdita del contatto; EEG invariato, si incrementava l'ASM. Al controllo AGF comparsa nuova afferenza fistolosa alla nota FAVD a sin, nuovo tentativo di embolizzazione senza successo. Viene quindi sottoposto a trattamento neurochirurgico. A breve distanza, comparsa di persistente disturbo visivo con rallentamento psico-motorio. All'EEG quadro di Stato Epilettico focale Non Convulsivo in sede TPO dx che risponde al trattamento con benzodiazepine. Al controllo angioTC nessuna recidiva. Migliorato clinicamente si impostava in add-on un secondo ASM. Attualmente stabile, in follow-up clinico-strumentale per valutare décalage degli ASM.

Bibliografia

1. *Intracranial Dural Arteriovenous Fistulae* Matthew R. Reynolds, MD, PhD; Giuseppe Lanzino, MD; Gregory J. Zipfel, MD *Stroke*. 2017; 48:1424-1431. D
2. *Seizure Outcome in Patients with Seizure-Associated Dural Arteriovenous Fistulas* Xianzeng Tong¹, Jingwei Li , Ming Ye , Peng Hu² , Guilin Li , Peng Zhang , Hongqi Zhang. *World Neurosurg.* (2021) 155: e738-e747
3. *Focal status epilepticus in dural arteriovenous fistula detected after a two-step clinical course: a case report* Loreta Quaranta , Roberto De Simone , Francesca Tavanti , Francesco Biraschi , Cesare Iani. *Seizure: European Journal of Epilepsy* (2021) 86: 2010-212.

Perampanel come primo farmaco in add-on in paziente con crisi focali in cluster ad etiopatogenesi complessa

S.M. Cavalli¹, M. Caccamo¹, A. Carnemolla², G. D'Asta¹, R.P. Di Mauro¹, C. Leone¹, G. Maira¹, R. Manna¹, G. Zelante¹, A.M. Giordano^{1,2}

1 UOC Neurologia/Stroke Unit, PO R. Guzzardi, Vittoria

2 UOS Neurologia, PO Giovanni Paolo II, Ragusa

Perampanel, antagonista selettivo non competitivo del recettore AMPA, è approvato come trattamento aggiuntivo in pazienti con crisi epilettiche ad esordio focale o generalizzate tonico-cliniche. Il suo uso come primo e/o unico farmaco in add-on è ben documentato ed esistono numerose evidenze sul suo utilizzo in pazienti con stato epilettico, senza consenso sull'uso di una dose di carico e/o su una titolazione rapida del farmaco. Riportiamo il caso clinico di una paziente (anni 64), che dal Novembre 2022 presentava deficit di forza ingravescente all'arto inferiore dx; comparivano successivamente crisi focali motorie dell'emisoma sn e successiva diffusione bilaterale, a frequenza pluriquotidiana, fino allo stato epilettico. Giunta alla nostra osservazione, la paziente eseguiva: RM encefalo (cavernomatosi multipla frontale dx; multiple aree con restrizione di segnale in DWI e talora potenziamento contrastografico a livello del corpo calloso e della sostanza bianca bilateralmente, di non univoco significato); esteso screening biumorale (ndr), TC total-body (trombosi iliaca); monitoraggi video-EEG seriati. È in programma completamento con RM spettroscopica. Si avviava terapia con Levetiracetam (2000 mg/die, scarso beneficio, successivo decalge fino a sospensione) e successivamente con Perampanel (titolazione rapida da 2 a 8 mg/die in 4 giorni) e Lacosamide (400 mg/die), con buon controllo delle crisi dopo raggiungimento della dose di 8 mg/die di Perampanel. Eccetto una moderata sonnolenza, poi regredita, non venivano riportati eventi avversi. Il presente caso suggerisce la possibile efficacia e sicurezza di una rapida titolazione di Perampanel anche in caso di crisi in cluster di non univoco inquadramento etiopatogenetico.

Bibliografia

- 1. The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review. José Carlos Estévez-María, Iñigo Garamendi-Ruiz. Epilepsy Behav 2022 Sep; 134:108777. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108777. Epub 2022 Jul 8.*
- 2. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. Dominique Q Perez, Adrian I Espiritu, Roland Dominic G Jamora. Epilepsy Behav. 2022 Mar; 128:108583. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108583. Epub 2022 Feb 9.*

Crisi epilettiche occipitali correlate ad un'ipointensità nelle sequenze RMN T2 pesate in una paziente con diabete mellito di tipo 2 scompensato

M. Contento^{1,2}, E. Rinaldo³, I. Specogna⁴, J. Fantini¹, L. Stragapede¹, M.C. Brunelli¹, F. Capozzoli¹, S. Novello¹, B. Cruciatti¹, A. Gelli¹, N. Sanvilli¹, L. Zanet¹, L. Locatelli¹, C. Miranda³, G. Zanette³, M.V. Biscosi⁴, P. Passadore¹

1 S.C. di Neurologia, Ospedale Civile Santa Maria degli Angeli, Pordenone

2 Dipartimento di Neurofarba, Università degli Studi di Firenze, Firenze

3 SSD Endocrinologia e malattie del metabolismo, Ospedale Civile Santa Maria degli Angeli, Pordenone

4 S.C. di Radiodiagnostica, Ospedale Civile Santa Maria degli Angeli, Pordenone

Il riscontro di un'ipointensità occipitale sinistra in T2 alla RMN encefalo è un evento raro descritto potenzialmente associato ad uno scompenso iperglicemico non chetoacidotico e sintomatico per crisi epilettiche.

Caso clinico: una donna di 75 anni con diabete mellito di tipo 2 scompensato, accedeva in Pronto Soccorso a novembre 2022 poiché da un mese presentava episodi plurigiornalieri di scotomi scintillanti di 5 minuti. Da una settimana lamentava un peggioramento del visus, allucinazioni visive, incertezza nella deambulazione e confusione mentale. Obiettivamente la paziente era disorientata nel tempo, con marcia precauzionale ed emianopsia omonima destra. In reparto presentava 3 crisi epilettiche focali con versione del capo a destra, miochimie palpebrali destre, scotomi scintillanti, allucinazioni visive complesse e in un caso evoluzione tonico-clonica bilaterale. Una crisi avveniva durante l'EEG con rilievo di una sequenza di polipunte/polipunte-onde che dalle regioni parieto-temporali sinistre diffondeva controlateralmente. Veniva quindi avviata terapia antiepilettica con carbamazepina. Alla RMN encefalo si riscontrava un'ipointensità di segnale occipitale sinistra nelle sequenze T2. Tale alterazione è da correlare allo scompenso iperglicemico non chetoacidotico della paziente (emoglobina glicata 118 mmol/mol) [1-3]. I diabetologi ottimizzavano la terapia con un progressivo miglioramento neurologico della paziente. Alla RMN encefalo di controllo eseguita a un mese l'ipointensità occipitale sinistra era nettamente ridotta e la paziente non aveva più presentato crisi.

Per quanto a noi noto, vi sono meno di 20 casi in letteratura di ipointensità di segnale occipitali nelle sequenze T2 dovute a scompenso iperglicemico non chetoacidotico sintomatiche per crisi epilettiche focali con sintomi visivi.

Bibliografia

- 1. Peddawad D. Epileptic manifestations, pathophysiology, and imaging characteristics of non-ketotic hyperglycaemia: a review of the literature and a report of two cases with irreversible cortical vision loss. Journal of International Medical Research 50(3) 1–26*
- 2. Engez D. et al. Occipital Seizures and Persistent Homonymous Hemianopia (HH) With MRI Subcortical T2 Hypointensity in a Newly Diagnosed Diabetic Patient. Cureus 14(6): e25648*
- 3. Sasaki F. et al. Occipital lobe seizures and subcortical T2 and T2* hypointensity associated with nonketotic hyperglycemia: a case report. Journal of Medical Case Reports (2016) 10:228*

Gender variability dell'HRV in pazienti con epilessia farmacoresistente

S. De Angelis¹, F. Dono^{1,2}, G. Evangelista¹, S. Consoli¹, C. Corniello¹, D. Liviello¹, S. Cipollone¹, C. Vollono³, F. Anzellotti⁴, M. Onofri¹, S.L. Sensi^{1,2}

1 Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara
2 Neurologia molecolare, Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

3 Dipartimento di Neurologia, IRCCS Policlinico "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
4 Dipartimento di Neurologia, Centro Epilessia, Ospedale "SS Annunziata" Chieti

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) valuta il controllo autonomo cardiaco e può rappresentare un biomcatore per la morte improvvisa inaspettata nell'epilessia (SUDEP). La SUDEP risulta essere più frequente nel sesso maschile. È plausibile che gli ormoni sessuali femminili possano influenzare l'HRV. Questi cambiamenti potrebbero essere più pronunciati nei pazienti affetti da epilessia farmacoresistente. Questo studio si propone di confrontare i cambiamenti della HRV in due gruppi di pazienti con epilessia farmacoresistente. A tale scopo, abbiamo valutato pazienti differenziandoli in base al genere.

Sono stati arruolati 60 pazienti adulti (età media 41.9 ± 15.7 , 30M e 30F) con epilessia farmacoresistente. Ogni paziente è stato sottoposto a una registrazione EEG + ECG di 20 minuti a riposo. I pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi in base al sesso: EPI-M ed EPI-F. I parametri HRV sono stati calcolati con una short-lasting analisi dell'ECG. I parametri relativi al dominio del tempo e della frequenza, così come l'analisi non lineare, sono stati confrontati tra i due gruppi.

Rispetto al gruppo EPI-M, i soggetti EPI-F hanno mostrato una diminuzione significativa della bassa frequenza (LF n.u.) ($p=0.0067$) ed LF % ($p=0.0174$) e un aumento dei valori alta frequenza (HF n.u.) ($p=0.068$) ed HF % ($p=0.0117$), parametri indicativi della presenza di un aumento del tono vagale cardiaco.

Rispetto ad EPI-M, EPI-F è associato ad un aumento del tono vagale cardiaco. Tali risultati, supportano la differente incidenza di SUDEP nel sesso maschile rispetto al sesso femminile.

Bibliografia

1. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012;53(2):272-282.
2. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). *European Heart Journal* (1996) 17, 354-381
3. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, Buchhalter J, Scheffer IE. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*. 2018 Jul;59(7):1372-1380. doi: 10.1111/epi.14438. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29873813.

Esposizione a farmaci anticrisi e salute fetale: studio di popolazione in Emilia Romagna

L. Di Vito¹, L.M.B. Belotti¹, C. Zenesini¹, E. Poluzzi², S. Mazzoni¹, E. Baldin¹, E. Ballardini^{3,4}, A.J Neville³, P. Tinuper⁵, F. Bisulli^{1,5}, B. Mostacci¹

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

2 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università di Bologna, Bologna

3 U.O. Neonatologia e TIN AOU Ferrara

4 Registro IMER (Indagine sulle Malformazioni congenite in Emilia-Romagna), Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Ferrara

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

Valutare il rischio di eventi avversi fetali e neonatali a seguito di esposizione intrauterina a farmaci anticrisi (FAC).

Tramite i flussi del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e di Pronto Soccorso (PS) sono state individuate tutte le gravidanze esitate in parto o aborto spontaneo in Emilia Romagna (ER) dal 2010 al 2020. L'esposizione a FAC è stata ricavata dai flussi delle prescrizioni farmacologiche; le anomalie congenite maggiori (AC) dal registro della regione ER; piccolo per età gestazionale, natimortalità e sofferenza fetale dal CedAP; gli aborti spontanei da SDO e PS. La presenza di almeno uno dei suddetti outcome è stato espresso come "outcome composito sfavorevole" (OCS). L'associazione tra esposizione ed outcome è stata valutata tramite modelli di regressione logistica, aggiustati per età materna.

Sono stati identificati 365.276 nati e 55.982 aborti spontanei. Nello 0,42% dei casi le madri sono state esposte a FAC in gravidanza, di cui il 12% in politerapia. L'esposizione a FAC è risultato fattore di rischio per aborto spontaneo (OR 1,38; IC95% 1,22-1,56) e OCS (1,26; 1,13-1,40). L'esposizione in politerapia ne ha potenziato l'effetto ed è un fattore di rischio anche per AC (2,72; 1,39-5,34). La carbamazepina è l'unico farmaco associato a AC (2,27; 1,30-3,96). L'esposizione a valproato, barbiturici, clonazepam e gabapentinoidi rappresenta un fattore di rischio per OCS.

Nella nostra popolazione l'esposizione intrauterina a FAC, specialmente in politerapia, è un fattore di rischio per aborto spontaneo e outcome composito sfavorevole. La carbamazepina lo è per anomalie congenite maggiori.

Trattamento dello status epilettico di nuova insorgenza conclamato (E-NOSE): un'esperienza real-world multicentrica

F. Dono¹, G. Evangelista¹, S. Consoli¹, C. Corniello¹, E. Rollo², M. Romozzi², S. Servidei², G. Della Marca², P. Calabresi², F. Anzellotti³, S.L. Sensi¹, C. Vollono²

¹ "G. D'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, Chieti

² IRCCS Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Catholic University, Rome, Italy, Unit of Neurophysiopathology and Sleep Medicine, Department of Geriatrics, Neurosciences and Orthopedics, Rome

³ Epilepsy Center, "SS Annunziata" Hospital, Chieti, Italy, Department of Neurology, Chieti

Il New Onset Status Epilepticus (NOSE) è una condizione caratterizzata da crisi prolungate di durata superiore a 5 minuti o dalla presenza di crisi subentranti senza ripresa tra una crisi e l'altra in pazienti non epilettici. La terapia con farmaci anticomiziali (ASM) è generalmente raccomandata, anche se non sono disponibili indicazioni su quale sia il farmaco più efficace. Lo studio si propone di confrontare l'efficacia dei più comuni ASMs impiegati per il trattamento del NOSE conclamato (E-NOSE).

Sono stati inclusi pazienti adulti con diagnosi di E-NOSE tra gennaio 2016 e dicembre 2022 in tre ospedali di terzo livello del centro Italia. Sono stati esaminati i dati demografici e clinici, nonché l'iter diagnostico e il trattamento. Abbiamo considerato come efficace l'ASM introdotto per ultimo o aumentato di dose prima della risoluzione dell'E-NOSE.

123 pazienti (49 uomini (40%), 67,9 ± 17,3 anni) sono stati inclusi nello studio. Nella coorte totale, la fenitoina (PHT) ha mostrato il tasso di risposta più elevato (62,1%), seguita dal valproato (VPA) (42,9%) e dalla lacosamide (LCS) (30%). Il confronto tra tutti i farmaci impiegati ha mostrato che il PHT è l'ASM più efficace. Nei confronti a coppie, l'VPA è risultato superiore al levetiracetam (LEV), ma non alla LCS. Il PHT ha avuto un tasso di risoluzione significativamente più alto rispetto al LEV ma non al LCS. Trentuno pazienti (25%) hanno sviluppato uno stato refrattario.

La PHT ha mostrato una maggiore efficacia nella gestione dell'E-NOSE. Inoltre, LCS e VPA possono rappresentare buone opzioni terapeutiche.

Bibliografia

1. Chakraborty T, Hocker S. Weaning from antiseizure drugs after new onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019 May;60(5):979-985. doi: 10.1111/epi.14730. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30963565.
2. Malter MP, Nass RD, Kaluschke T, Fink GR, Burghaus L, Dohmen C. New onset status epilepticus in older patients: Clinical characteristics and outcome. *Seizure*. 2017 Oct; 51:114-120. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.006. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28843069.
3. Lee SK. Diagnosis and Treatment of Status Epilepticus. *J Epilepsy Res*. 2020 Dec 31;10(2):45-54. doi: 10.14581/jer.20008. PMID: 33659195; PMCID: PMC7903042.

Farmaci antipertensivi nei pazienti con ictus: un nuovo approccio per il trattamento dell'epilessia post-stroke (PSE)

G. Evangelista¹, F. Dono¹, S. Consoli¹, S. Melchiorre¹, C. Corniello¹, D. Liviello¹, S. De Angelis¹, S. Cipollone¹, M. Di Pietro¹, F. Anzellotti², M. Onofri¹, C. Vollono³, S. Sensi¹

¹ "G. D'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, Chieti

² Epilepsy Center, "SS Annunziata" Hospital, Chieti, Italy, Department of Neurology, Chieti

³ IRCCS Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Catholic University, Rome, Italy, Unit of Neurophysiopathology and Sleep Medicine, Department of Geriatrics, Neurosciences and Orthopedics, Rome

L'ictus è la causa più comune di crisi epilettiche in pazienti con età superiore ai 60 anni. L'ipertensione sembrerebbe favorire lo sviluppo di crisi epilettiche nella popolazione generale e l'incidenza di epilessia nei pazienti post-stroke. Secondo la European Society of Cardiology, i farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) dovrebbero essere considerati come trattamento di prima linea dell'ipertensione. Gli ACEi e gli ARB sembrano promuovere un effetto protettivo nello sviluppo di crisi epilettiche nella popolazione generale. In questo studio, abbiamo valutato l'efficacia del trattamento antipertensivo nella prevenzione della PSE.

Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti con ipertensione e diagnosi di ictus ischemico confermata dalla valutazione clinica e neuroradiologica tra gennaio 2016 e dicembre 2022. La diagnosi di PSE è stata fatta secondo i criteri ILAE. Sono stati valutati i dati demografici, clinici, neuroradiologici ed il trattamento antipertensivo.

Sono stati arruolati 361 pazienti (età media $70,2 \pm 13,5$, 200 uomini, 58%). Ventisette pazienti (7,5%) hanno sviluppato PSE. L'occlusione di grandi vasi ($p=0,031$), la fibrillazione atriale ($p=0,033$) e le lesioni cortico-sottocorticali ($p=0,003$) sono correlate a un rischio maggiore di sviluppo di PSE. Un rischio minore di PSE è stato osservato nei pazienti trattati con ARB ($p=0,027$). Non sono state osservate differenze tra ACEi, calcio-antagonisti e beta-bloccanti.

Gli ARB mostrano un potenziale ruolo protettivo nello sviluppo dell'epilessia nei pazienti con ipertensione e stroke. I nostri risultati suggeriscono che gli ARB potrebbero essere utilizzati come un nuovo approccio preventivo per l'epilessia post-stroke.

Bibliografia

1. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1087-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68477-8. PMID: 16581409.
2. Doege C, Luedde M, Kostev K. Association Between Angiotensin Receptor Blocker Therapy and Incidence of Epilepsy in Patients with Hypertension. *JAMA Neurol*. 2022 Dec 1;79(12):1296-1302. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3413. PMID: 36251288; PMCID: PMC9577879.
3. Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, Cianci V, Ascoli M, Cavalli SM, Beghi E, Belcastro V, Bianchi A, Benna P, Cantello R, Consoli D, De Falco FA, Di Gennaro G, Gambardella A, Gigli GL, Iudice A, Labate A, Michelucci R, Paciaroni M, Palumbo P, Primavera A, Sartucci F, Striano P, Villani F, Russo E, De Sarro G, Aguglia U; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci*. 2019 Sep;40(9):1775-1783. doi: 10.1007/s10072-019-03913-4. Epub 2019 May 4. PMID: 31055731.

ADiReN score: un nuovo modello di pronosticazione multimodale dello Stato Epilettico

S. Meletti^{1,3}, G. Giovannini^{1,2}, R. Bedin³, N. Orlandi^{1,3}, S. Lattanzi⁴, G. Turchi^{1,5}, M.C. Cioclu³, N. Biagioli^{1,3}, L. Madrassi^{1,3}, M. Pugnaghi¹, A. E. Vaudano^{1,3}

1. Unità di Neurologia, OCB, AOU Modena

2. PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, Univesrsità di Modena e Reggio Emilia, Modena

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

4. Clinica Neurologica, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università Politecnica delle Marche, Ancona

STESS, mSTESS e EMSE valutano la mortalità a breve termine dopo un episodio di Stato Epilettico (SE). Essi hanno una buona performance nell'individuare coloro che sopravviveranno ed una minore capacità di individuare coloro che moriranno a seguito dello SE. Obiettivi: valutare il ruolo dei Neurofilamenti leggeri (NfL) nel predire la mortalità a 30 giorni dopo un episodio di SE; valutare la performance di uno score multimodale per predire la mortalità a breve termine.

I livelli sierici di NfL sono stati misurati su prelievi acquisiti in corso di SE, entro 72 ore dalla diagnosi. E' stato valutato il potere predittivo nei confronti della mortalità a breve termine.

I livelli di NfL sono stati misurati in 87 pazienti. Un loro incremento si è osservato nei pazienti deceduti e sono risultati un predittore indipendente di mortalità a 30 giorni. Valori di NfL ≥ 70.25 pg/ml si sono associati ad una minore probabilità di sopravvivenza dopo aggiustamento per età (log rank test: 0.002, HR 5.26, 95% CI 1.16-23.78, $p = 0.031$). ADiReN score (Age - Disability - Refractoriness - Neurofilament), applicato alla popolazione studiata ha mostrato un più alto potere discriminativo (AUC of 88%; 95% CI 80%-96%) rispetto agli scores esistenti ed un incremento del valore predittivo positivo.

I livelli sierici di NfL misurati in corso di SE sono predittori di mortalità a 30 giorni. Abbiamo proposto un nuovo score prognostico basato su un approccio multimodale che sembra migliorare la pronosticazione della mortalità quando comparato con gli scores clinici esistenti.

Studio neurofisiologico del tremore posturale nell'epilessia mioclonica giovanile

A. Giugno, I. Sammarra, I. Martino, M. Sturniolo, L. Marino, C. Fratto, G. Magro, E. Fratto, F. Fortunato, A. Gambardella

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

Nell'epilessia mioclonica giovanile (JME), il tremore posturale, tradizionalmente considerato effetto iatrogeno da acido valproico (VPA), si associa ad ipereccitabilità corticale¹. Obiettivo dello studio è analizzare le caratteristiche clinico-neurofisiologiche del tremore posturale nella JME. Metodi: Tra ottobre 2020-marzo 2023, sono stati arruolati consecutivamente 53 individui con JME (32 donne, età media 30.22+12.99 anni; età d'esordio 12.51+12.99 anni). Tutti hanno eseguito valutazione clinica, RM-3T encefalo, valutazione neurofisiologica: EEG, potenziali evocati somato-sensoriali (SSEPs), registrazione del tremore. L'analisi statistica prevede test t di Student/Mann-Whitney, coefficiente di correlazione di Pearson ($p < 0.05$).

Nove/53 soggetti (16.98%; 6 donne, età media 30.22+12.99 anni; età d'esordio 12.51+12.99 anni) con JME presentano SSEPs giganti. In 7/9 (77.78%) con tremore posturale, l'ampiezza N20-P25 è significativamente maggiore rispetto al gruppo senza tremore ($p = 0.01$). Tre/7 presentano riflesso corticale C. Nei 44/53 soggetti senza ipereccitabilità corticale, emergono due gruppi, omogenei per numero di farmaci anti-crisi e trattamento con VPA: 24 con tremore posturale (JME+tremore: 14 donne, età media 32.90+14.33 anni; età d'esordio 11.77+4.95 anni); 20 senza (JME: 12 donne, età media 27.30+10.25 anni; età d'esordio 13.58+7.63 anni). Il gruppo JME+tremore presenta un significativo aumento delle risposte a breve (N20: $p = 0.01$; P22 $p = 0.01$; P25 $p = 0.01$; N20-N13: $p = 0.005$) e lunga latenza (P25: $p = 0.002$), indipendentemente da VPA. Il tremore ha frequenza 8.05+1.56 Hz.

Lo studio conferma l'ipereccitabilità corticale nella JME¹⁻². Il tremore posturale, indipendentemente da VPA, si associa ad un aumento significativo delle latenze ai SSEPs. Tali evidenze suggeriscono un endofenotipo JME+tremore, con maggiore alterazione del network talamo-corticale e della corteccia sensorimotoria³.

Bibliografia

1. Aydin-Özemir Z, Matur Z, Baykan B, et al. Analysis of the tremor in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016; 128:140-148.
2. Salas-Puig J, Tuñón A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 1992;33(3):527-530.
3. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve.* 2000;23(3):321-335.

Ruolo dell'EEG-Holter nell'epilessia mioclonica giovanile (JME) e nell'epilessia generalizzata con sole crisi generalizzate tonico-cloniche (GTCA)

D. Hoxhaj¹, F. Turco¹, E. Annuzzi², C. Pizzanelli¹, M. Maestri Tassoni¹, C. Milano¹, G. Siciliano¹, E. Bonanni¹

1 Università di Pisa, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, UO di Neurologia, Pisa

2 Università di Pisa, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, UO di Psichiatria, Pisa

Nella JME, l'insorgenza di scariche epilettiformi (EDs) più lunghe, misurate tramite EEG-holter delle 24 ore, correla con il ciclo sonno-veglia in quanto sono principalmente presenti al risveglio¹ e predicono la recidiva delle crisi². Meno si sa sulla epilessia generalizzata con sole crisi generalizzate tonico-cloniche (GTCA)³.

Abbiamo confrontato GTCA e JME, riportando il numero di crisi tonico-cloniche (GTC) nel follow-up a lungo termine, descrivendo la distribuzione degli EDs nel ciclo sonno-veglia, analizzando l'uso dell'EEG-Holter per predire le GTC.

Gli EEG-Holter sono stati visionati misurando la lunghezza degli EDs; il sonno è stato analizzato secondo i criteri AASM.

Abbiamo studiato 44 JME, 23 GTCA a 5 anni di follow-up, 17 JME, 10 GTCA a 15 anni dalla diagnosi; con analisi di 32 e 23 EEG-Holter rispettivamente. Il periodo più lungo senza GTC e il tempo trascorso per raggiungerlo erano analoghi tra i due gruppi, i GTCA, però, hanno avuto più GTC nei primi 5 anni ($p = <0,01$). Gli EDs erano più lunghi nella veglia ma più frequenti nel sonno in entrambi i gruppi. Al contrario, nei JME, abbiamo trovato ED più lunghi correlati al rischio di crisi. Abbiamo calcolato la necessità di avere 40 pazienti affinché EDs più lunghi possano predire le GTC anche in GTCA.

L'esito del follow-up a lungo termine è simile tra JME e GTCA, ma quest'ultimo ha più GTC nei primi 5 anni di follow-up. Un aumento delle dimensioni del campione potrebbe aiutare a caratterizzare gli EDs più lunghi come marker di predizione di GTC nelle GTCA.

Bibliografia

- 1. F. Turco et al. Prolonged epileptic discharges predict seizure recurrence in JME: Insights from prolonged ambulatory EEG. Epilepsia. 2021 May;62(5):1184-1192.*
- 2. F. Turco et al. Prolonged and short epileptiform discharges have an opposite relationship with the sleep-wake cycle in patients with JME: Implications for EEG recording protocols. Epilepsy Behav. 2021 Sep; 122:108226*
- 3. Hirsch E et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1475-1499.*

La cognizione sociale nello spettro dell'epilessia del lobo temporale mesiale

F. Iannaccone, F. Lorenzini, C. Milano, L. Tommasini, G. Tognon¹, S. Corsi, F. Turco, E. Bonanni, G. Siciliano, C. Pizzanelli

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Numerose evidenze suggeriscono una compromissione della cognizione sociale nell'epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE), ben documentata nelle forme farmaco-resistenti (rMTLE), dove risulta alterata la Teoria della Mente (ToM), ovvero la capacità di riconoscere e comprendere gli stati mentali altrui¹. Le forme più lievi di MTLE (mMTLE)² sono state invece poco studiate, ma anche in questi pazienti emerge una carenza nella capacità di adattamento della persona all'ambiente sociale e lavorativo. Questo studio si propone di analizzare la cognizione sociale nello spettro delle MTLE, confrontando forme resistenti e sensibili alla terapia anticrisi.

Quarantacinque pazienti con MTLE (25 mMTLE, 20 rMTLE) sono stati confrontati con 25 controlli sani (HC). La ToM è stata esplorata con il Faux Pas Test (FP) e il Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). È stato inoltre eseguito l'Ekman Faces Test (EFT) per analizzare la capacità di riconoscere le emozioni dalle espressioni facciali.

I pazienti rMTLE hanno presentato una diffusa compromissione della cognizione sociale, con punteggi inferiori nel riconoscimento dei FP ($p=0,004$), nel RMET ($p<0,001$) e nell'EFT in tutte le emozioni rispetto agli HC. Al contrario, nei pazienti mMTLE è stata evidenziata una compromissione solo nel RMET ($p=0,017$) e nel riconoscimento di alcune emozioni negative all'EFT (paura e rabbia).

La MTLE influenza i circuiti della ToM e il riconoscimento delle emozioni, anche nei soggetti con mMTLE, sebbene con un'estensione più limitata rispetto ai rMTLE. Ciò supporta l'idea che l'epilessia stessa, anche quando ben controllata, possa danneggiare aree chiave coinvolte nei complessi circuiti neurali della cognizione sociale.

Bibliografia

1. A.R., G. *Theory of mind across lifespan from ages 16 to 81 years. Epilepsy Behav.* (2019)
2. Labate, A. et al. *Benign mesial temporal lobe epilepsy. Nature Reviews Neurology* (2011)

Efficacia del perampanel a lungo termine nelle crisi sonno-relate: evidenze real-world di un singolo centro

F. Izzi, A. Castelli, A. Pagano, A. D'Elia, G. Di Mauro, C. Ferrazzoli, C. Liguori, N.B. Mercurii, F. Placidi

Centro per l'Epilessia, Area Funzionale Neurologica. Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma

In considerazione delle evidenze in letteratura circa gli effetti positivi del perampanel (PER) sul sonno valutati sia mediante parametri oggettivi che soggettivi¹, scopo dello studio è verificare efficacia e retention rate nei pazienti affetti da epilessia sleep-related (SRE)², sia focale che generalizzata, rispetto ai pazienti con epilessia non-sleep-related (nSRE).

Analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di pazienti consecutivi trattati con PER in add-on presso il Centro Epilessia del Policlinico Tor Vergata dal 2018 al 2022. Sulla base della modalità di comparsa delle crisi, i pazienti sono stati suddivisi in SRE e nSRE. L'efficacia del PER e la retention rate sono stati confrontati nei pazienti SRE vs nSRE e nei sottogruppi (epilessia focale, epilessia generalizzata, primo-add-on).

Sono stati inclusi 91 pazienti di cui 46 SRE (42±17,2 anni) e 45 nSRE (42,3±15,7 anni) che non differivano per età, età all'esordio crisi, numero di farmaci anticrisi concomitanti e precedentemente assunti, frequenza crisi mensile al baseline, dose media di PER add-on (5,18±1,9 vs 5,2±1,7 mg/die) e follow-up (21,9±20 vs 18,1±17,6 mesi). È stato osservato un numero maggiore di responders nei pazienti SRE rispetto ai nSRE (87% vs 71,1%, $p < 0,05$), senza differenze significative di seizure freedom (52,5 vs 44,4%) e discontinuation (10% vs 22%). Analoghi risultati sono emersi nelle sottopopolazioni di pazienti con epilessia focale (68/91) e PER primo add-on (29/91 pz).

I risultati dimostrano l'efficacia del PER soprattutto nei pazienti SRE, mantenuta a lungo termine, ascrivibile sia all'effetto diretto che indiretto del PER probabilmente mediato dal miglioramento della qualità del sonno notturno.

Bibliografia

1. Rocamora R et al. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure*. 2020 Feb 10; 76:137-142
2. Fernandes M, Lupo C, Spanetta M, De Masi C, Placidi F, Izzi F, Mercuri NB, Liguori C. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy. *Neurol Sci*. 2022 Dec 8. doi: 10.1007/s10072-022-06536-4.
3. Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Mar; 116:107735

Isole di iperperfusione in un “mare” ipoperfuso

S. Jensen, A. Chiti, C. Pardini, I. Righini, A. Napolitano

UO Neurologia, Ospedale delle Apuane, Massa

In letteratura la fase ictale è associata ad aumento della perfusione cerebrale focale.

Un uomo di 68 anni si è presentato in PS per crisi comiziali subentranti, trattate con diazepam ev con beneficio transitorio; in APR sindrome depressiva ed ipertrofia prostatica benigna. In reparto recidiva degli episodi critici, trattati con associazione lacosamide e levetiracetam. Eseguiti TC cranio; RM encefalo; Ecodoppler VCA / doppler transcranico.

Alla TC cranio esito gliotico-malacico frontale anteriore destro; all'Ecodoppler VCA/transcranico stenosi serrata carotide interna sinistra e occlusione carotide interna destra, con parziale attivazione di meccanismi di compenso nel relativo distretto intracranico; alla RM encefalo multimodale ampia area di ridotta perfusione a sede fronto-parietale destra. Al Doppler transcranico in corso di episodio critico (clonie emisoma sinistro, con correlato EEG) transitoria riduzione di flusso sulla cerebrale media destra, con ripristino al termine della crisi. Per l'instaurarsi di uno stato epilettico non convulsivo, trasferito in Terapia Intensiva e sottoposto a sedazione profonda (propofol e remifentanyl), con miglioramento del quadro elettroclinico. Viene quindi dimesso dopo stabilizzazione clinica, in terapia con levetiracetam 3000 mg/die e lacosamide 400 mg/die. Programmato stenting carotideo sinistro.

Il presente caso supporta l'ipotesi che la riduzione della perfusione cerebrale in un vasto territorio cerebrale già basalmente ipoperfuso e sede di parcellare pregresso limitato esito ischemico possa agire da trigger per la comparsa di crisi focali (potenzialmente associate ad iperperfusione di un limitato distretto cerebrale), definendo un quadro emodinamico complesso e potenzialmente target di strategie terapeutiche mirate.

Bibliografia

1. *K. Oommen, J. Kopel. Cerebral blood flow dynamics before, during, and after seizures from epilepsy and the periictal state. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2022; 35(4): 492-497.*
2. *S. Bek, T. Kasikci, G. Gene et al. Lateralization of cerebral blood flow in juvenile absence seizures. J Neurol; 2010. 257(7): 1181-7.*
3. *Boylan GB, Panerai RB, Rennie JM et al. Cerebral blood flow during neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed; 1999; 80(2): F105-110.*

Un caso di stato epilettico focale come presentazione di SMART Syndrome

O.M. Malanga¹, C. Tanzarella¹, M. Magliani¹, G. Pastorelli¹, E. Fronzoni¹, E. Rosati^{1,2}

*1 Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (Neurofarba),
Università degli Studi di Firenze, Firenze*

*2 SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliero-
Universitaria Careggi, Firenze*

La sindrome Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART) è una rarissima complicanza tardiva della radioterapia nelle neoplasie cerebrali. Sono riportati circa 100 casi in letteratura. Descriviamo il caso di un uomo di 60 anni con minimi esiti di oligodendroglioma grado 2 WHO del lobo temporale sinistro, esordito nel 2018 con crisi afasica ad evoluzione bilaterale tonico-clonica, e trattato con neurochirurgia e radioterapia, che dopo due anni di completa libertà da crisi con BRV 175 mg/die e stabilità al follow-up clinico-radiologico, nel novembre 2022 ha presentato uno stato epilettico focale motorio, associato a stato confusionale, cefalea e afasia. La RM encefalo evidenziava esteso edema vasogenico nella sede della pregressa lesione ed impregnazione contrastografica focale e meningeale localizzata anteriormente al cavo chirurgico, con un pattern inizialmente interpretato come ripresa di malattia. Dopo risoluzione dello status epilettico con BRV 200 mg, LCS 200 mg e CNZ 8 mg e terapia steroidea, il paziente ha continuato a presentare afasia e modesta confusione, progressivamente migliorate nei mesi seguenti. Il quadro clinico-radiologico e la drammatica risposta alla terapia con corticosteroidi hanno posto il dubbio sulla reale ripresa di malattia e supportato la diagnosi di sindrome SMART. Questa entità, sebbene estremamente rara, dovrebbe essere considerata tra le diagnosi differenziale in caso di peggioramento neurologico in pazienti affetti da neoplasie cerebrali trattate con radioterapia, al fine di scegliere il trattamento ottimale.

Bibliografia

- 1. Zheng Q, Yang L, Tan LM, Qin LX, Wang CY, Zhang HN. Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome. Chin Med J (Engl). 2015 Aug 5;128(15):2097-101*
- 2. Singh AK, Tantiwongkosi B, Moise AM, Altmeyer WB. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. Neuroradiol J. 2017 Dec;30(6):568-573*
- 3. Sebastian F. Winter, Joshua P. Klein, Eugene J. Vaios, Philipp Karschnia, Eudocia Q. Lee, Helen A. Shih, Franziska Loebel, Jorg Dietrich, Clinical Presentation and Management of SMART Syndrome, Neurology Jul 2021, 97 (3) 118-120*

Epilessia ad esordio tardivo in pazienti con angiopatia amiloide: uno studio caso-controllo

L. Manzo¹, O. Marsico¹, S. Gasparini¹, A. Mammì¹, E. Ferlazzo¹, A. Pascarella¹, V. Cianci², V. Bova², E. Africa³, J.C. DiFrancesco⁴, P. Tabae Damavandi⁴, U. Aguglia¹

1. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia, Catanzaro

2. Centro Regionale Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

3. U.O. Neuroradiologia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

4. U.O. Neurologia, Ospedale S. Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

L'angiopatia amiloide cerebrale (AAC) sporadica è causata dal deposito intramurale di amiloide nelle arteriole del SNC [1]. La prevalenza delle crisi epilettiche come sintomo d'esordio di AAC è sconosciuta. Il presente studio si propone di valutare la prevalenza della AAC in pazienti con epilessia ad esordio tardivo (>50 anni) ad eziologia vascolare o ignota ed in pazienti non epilettici.

Abbiamo incluso pazienti con epilessia ad esordio tardivo e controlli affetti da varie patologie neurologiche. Tutti sono stati sottoposti a RM encefalo (1.5 T) includenti sequenze emato-sensibili; nel gruppo epilessia lo studio di neuroimaging è stato effettuato entro 60 giorni dalla prima crisi. È stato effettuato un test Chi-quadro ed è stato calcolato l'odds ratio (OR).

Abbiamo incluso 54 pazienti con esordio tardivo di epilessia (51% maschi, età media 70.3±8.7 anni) e 128 controlli (59% maschi, età media 71.4±9.8 anni). La diagnosi di AAC probabile, secondo i criteri di Boston 2.0 [2], è stata posta in 8/54 (14.8%) pazienti del gruppo epilessia ed in 4/128 (3.1%) controlli. La differenza è risultata statisticamente significativa (p=0.01). L'OR per crisi epilettiche dei pazienti con AAC vs senza AAC è stato di 5.4 (95% CI: 1.55-18.8).

Nel nostro studio caso-controllo la prevalenza di AAC è risultata significativamente più alta in pazienti con epilessia ad esordio tardivo, suggerendo una possibile associazione tra quest'ultima e la diagnosi di probabile AAC.

Bibliografia

- 1. Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. Expert Rev Neurother. 2018 Jun;18(6):503-513. doi: 10.1080/14737175.2018.1480938.*
- 2. Charidimou A, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. Lancet Neurol. 2022 Aug;21(8):714-725. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3.*

Profili prognostici ed esito a lungo termine dei pazienti con displasia corticale non trattati chirurgicamente

A. Mazzeo, A. Morano, E. Cerulli Irelli, E.M. Salamone, B. Orlando, C. Catania, A. Petrunaro, C. Panzini, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura

Centro per la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Le malformazioni dello sviluppo corticale rappresentano una causa relativamente frequente di epilessia focale “curabile” chirurgicamente (1). Tuttavia, nei pazienti non sottoposti a chirurgia la prognosi a lungo termine è da definire. L'obiettivo dello studio è stato identificare i profili prognostici di una coorte di pazienti con reperti di neuroimaging suggestivi di displasia corticale non trattati chirurgicamente.

Sono stati inclusi retrospettivamente i pazienti adulti con epilessia focale secondaria a displasia corticale non sottoposti a chirurgia, con follow-up > 5 anni. Dopo revisione dei loro dati elettroclinici, sono stati definiti i seguenti profili prognostici: early remission (assenza di crisi entro 2 anni dalla diagnosi), late remission (oltre 2 anni), relapsing-remitting (2 periodi liberi da crisi > 2 anni), non-remitting.

Sono stati inclusi 38 pazienti (18 F, età mediana 49.5 anni, follow-up mediano 11.5 anni), con età di esordio mediana di 10 anni. La mediana dei farmaci anticrisi utilizzati era 5. Il profilo prognostico più frequente è risultato il non-remitting (52.6%), seguito da relapsing-remitting e late remission (18.4% ciascuno), ed early remission (10.5%). Unica variabile associata alla remissione è risultata la localizzazione parietale della displasia, mentre il profilo non-remitting si è associato alla presenza di crisi focali a consapevolezza compromessa (CFCC) e anomalie epilettiformi all'elettroencefalogramma basale ($p < 0.05$).

Il nostro studio sottolinea l'eterogeneità dei profili prognostici dei pazienti con displasia corticale non trattati chirurgicamente, e dimostra che la remissione può essere raggiunta in quasi il 30% dei casi. Le CFCC sono risultate un fattore prognostico negativo.

Bibliografia

1. *Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. New England Journal of Medicine. 2017 Oct 26;377(17):1648–56.*

Stato epilettico non convulsivo ricorrente: descrizione di un caso clinico complesso parzialmente responsivo a terapia steroidea

F.P. Mazzeo, G. Falcicchio, D. Graziani, F. Negri, T. Francavilla, A. La Neve

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

Lo Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE) è un'emergenza neurologica. L'identificazione della causa sottostante diventa cruciale per delinearne tempestivamente l'iter terapeutico. Non sempre è possibile identificarne l'eziologia, come nel caso della nostra paziente, con pregressa diagnosi di Epilessia Focale, che ha manifestato ripetuti NCSE sine causa. Descriviamo il caso per condividere riflessioni diagnostico-terapeutiche.

Donna di 70aa. Nel 2016 prima manifestazione epilettica. Riscontro all'elettroencefalogramma (EEG) di punte e polipunte-onda lente biemisferiche frontali bilaterali e alla risonanza magnetica (RM) cerebrale vasculopatia cronica. Avviava trattamento anticrisi con completo controllo. Dal 2020 presentava a cadenza circa mensile prolungati episodi di compromissione della consapevolezza e comportamenti incongrui. Seguivano numerosi ricoveri in ambiente neurologico per riscontro all'EEG di NCSE. Eseguiva tre rachicentesi (nella norma eccetto iperprotidorrachia); negativi i marcatori tumorali e il pannello infettivo/autoimmune liquor-siero. RM, PET e TAC total-body sono sempre risultate nella norma, ad eccezione di recentissimo riscontro di nodulo polmonare di 10 mm subpleurico del lobo superiore di destra (in corso approfondimento diagnostico). Scarsa risposta alla terapia anticrisi endovena, ad eccezione di fenitoina, con temporanea risoluzione del quadro elettro-clinico. Stimolazione vagale e plasmaferesi inefficaci. Tentata immunoterapia con parziale risposta alle immunoglobuline. Iniziale e completo beneficio con somministrazione endovena di metilprednisolone (5 grammi/mese). Alle dimissioni veniva impostata terapia steroidea di mantenimento con recrudescenza di NCSE ad ogni sua sospensione. Col tempo non evidente più alcuna risposta alla terapia steroidea.

Tale caso riporta diverse criticità, rappresentando un NCSE ad eziologia sconosciuta fortemente resistente ai comuni farmaci anticrisi e all'immunoterapia.

Epilessia correlata ad anticorpi anti-CASPR2: una condizione distintiva dell'età adulta o anziana

R. Michelucci¹, P. Riguzzi¹, M. Tappatà¹, E. Pasini¹, L. Volpi¹, E. Micalizzi², L. Benedetti³, F. Villani²

1 UOC Neurologia OB, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna

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

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

Le epilessie di origine autoimmune costituiscono una categoria diagnostica di crescente riscontro, con dei pattern elettro-clinici talora distintivi associati a specifici anticorpi¹. Descriviamo ora il quadro epilettologico correlato alla encefalite da anticorpi anti-CASPR2

Sette pazienti di sesso maschile di età compresa fra i 58 e 84 anni con una storia di epilessia focale della durata media di 3,7 anni (range: 1-7) con positività su siero di anticorpi anti-CASPR2 sono stati studiati mediante EEG, NAP, monitoraggio video-EEG (LTM) (3), RM cerebrale (7), PET (2), test neuropsicologici e sottoposti a terapie immunomodulanti (steroidi e.v., PEX, IgG e.v.) (6).

I pazienti presentavano crisi focali con perdita di consapevolezza e aura epigastrica (2), olfattiva (1) e orripilazione (1), a frequenza plurimensile, in concomitanza alla comparsa di graduale lieve disturbo mnesico (6) e turbe del comportamento (irritabilità, aggressività) (2). In 3 casi il LTM ha consentito di registrare crisi ad esordio temporale (bilaterale). LA RM cerebrale ha evidenziato in 3 casi iperintensità di segnale in sede temporo-mesiale e i test neuropsicologici hanno mostrato difetto mnesico in 4 casi e alterazioni emotivo-affettive in 3. La terapia immunomodulante ha migliorato in modo transitorio l'epilessia e il quadro cognitivo-comportamentale, ma gli anticorpi erano ancora presenti dopo 3 anni in 5 casi.

Una epilessia focale ad esordio in età adulta o anziana associata a lievi turbe cognitive o comportamentali può rappresentare la manifestazione clinica di una forma frusta di encefalite da anticorpi anti-CASPR2, la cui diagnosi può rimanere a lungo ignorata

Bibliografia

1. *Levite M, Goldberg H. Autoimmune epilepsy – novel multidisciplinary analysis, discoveries and insights. Front Immunol 2022; 12:762743*

Neuroinfiammazione ed epilessia temporale mesiale: stress ossidativo, citochine intracellulari e sieriche come biomarcatori di farmacoresistenza

C. Milano¹, M. Montali², S. Barachini², I. S. Burzi², F. Pratesi³, L. Petrozzi¹, L. Chico¹, F. Iannaccone¹, G. Gambino², L. Rossi², G. Siciliano¹, P. Migliorini⁴, I. Petrini³, C. Pizzanelli¹

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

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

3 Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa

4 UO Immunoallergologia clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

Nonostante numerosi farmaci anticrisi disponibili, un terzo delle persone con epilessia è farmacoresistente¹. Evidenze sperimentali suggeriscono che neuroinfiammazione e stress ossidativo abbiano un ruolo nella farmacoresistenza^{2,3}.

Analizzare un esteso pannello di biomarcatori sierici (citochine, chemochine e molecole dello stress ossidativo) e l'espressione intracellulare di citochine proinfiammatorie, in pazienti con epilessia temporale mesiale (MTLE) farmacoresistenti (DR) e farmacosensibili (DS).

Sono stati arruolati 47 pazienti con MTLE (25 DR e 22 DS) e 25 controlli sani (HC). L'analisi di citochine sieriche e molecole di stress ossidativo è stata condotta mediante metodica Luminex e metodica spettrofotometrica, rispettivamente. Le citochine intracellulari sono state analizzate in un sottogruppo di pazienti su cellule mononucleate periferiche del sangue (PBMCs), stimulate, fissate, permeabilizzate, marcate con anticorpi anti recettori di superficie e anti citochine intracellulari, e analizzate tramite citofluorimetro.

A livello sierico, i pazienti epilettici presentano livelli più elevati di CCL-2, CCL-3, IL-8 e AOPP rispetto a HC ($p=0,032$, $p=0,038$, $p=0,046$ e $p<0,0001$) e livelli più bassi di FRAP e tioli ($p=0,042$ e $p<0,0001$). Quando stimolati, i monociti dei pazienti DR producono livelli più elevati di IL-1 β e IL-6 rispetto a DS e HC ($p=0,006$ e $p=0,003$).

Conclusioni: proinfiammatorie in siti di infiammazione (focus epilettogeno). L'analisi intracellulare delle citochine proinfiammatorie ha evidenziato una differenza significativa nell'espressione di IL1 β e IL6 tra pazienti resistenti e sensibili dopo stimolazione. Questi risultati supportano l'ipotesi che la farmacoresistenza sia sostenuta da meccanismi di neuroinfiammazione.

Bibliografia

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069–1077.
2. Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A (2008) Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 29, 142–160.
3. Vezzani A, Viviani B (2016) Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology* 96, 70–82

Efficacia di perampanel in un caso di epilessia farmaco-resistente secondaria a displasia corticale focale

A. Muroi¹, M.I. Pateri², M. Puligheddu^{1,2}

¹ S. C. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari

² Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Cagliari

Il Perampanel, farmaco approvato per il trattamento in add on delle epilessie generalizzate e focali anche con diffusione controlaterale, ha un meccanismo d'azione che, di fatto, sarebbe per sé coerente con un utilizzo nelle forme secondarie a displasia focale. Studi in ex vivo ne hanno dimostrato l'efficacia antiepilettica in campioni bioptici di displasia corticale focale (DCF) 1, condizione anatomica in cui è documentata un incremento dell'input glutamatergico. A dispetto di ciò, gli studi clinici sono limitati 2. In questa presentazione viene documentata l'efficacia del Perampanel in un caso di epilessia secondaria a DCF farmaco-resistente.

La paziente è una donna di 47 anni, cognitivamente integra, con una storia di epilessia esordita a 3 anni e crisi plurisettimanali, La RMN documenta una DCF nel giro precentrale sinistro. La sede della lesione sull'emisfero dominante ha escluso l'intervento chirurgico, per cui la paziente, oltre ad una politerapia (topiramato, carbamazepine) ha uno stimolatore del nervo vago dal 2002. Nella lunga storia clinica ha assunto acido valproico, fenobarbital, levetiracetam, lamotrigina, zonisamide, lacosamide, senza risultati.

Il Perampanel è stato titolato a dosi crescenti fino alla dose di 10 mg/die, alla quale si è registrata una frequenza di crisi drasticamente ridotta (libertà da crisi per 3 mesi, quindi un nuovo episodio dopo riduzione contestuale della posologia del topiramato).

Il caso clinico conferma l'efficacia del Perampanel nell'epilessia farmaco-resistente secondaria a displasia corticale focale. Sono auspicabili ulteriori studi atti a confermare il dato e in particolare valutandone l'efficacia in associazione ad altri specifici antiepilettici.

Bibliografia

1. Brito da Silva et al, *Epilepsia Open* 2022
2. Pascarella et al, *Neurological Sciences*, 2020

Epilessia focale frontale esordio di un'encefalite da anticorpi anti-NMDAR

E. Nardi Cesarini, M. Burattini, S. Gennaro, M. Ascoli, C. Taus, C. Merluzzo, F. Girelli, G. Flamma, F. Logullo

UOC Neurologia, AST1 Pesaro-Urbino, Pesaro

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR è la più frequente tra le encefaliti autoimmuni. È caratterizzata da sintomi neuropsichiatrici, deficit mnesici per fatti recenti, ecolalia, discinesie, alterazione del livello di coscienza, disturbi disautonomici e crisi epilettiche, quest'ultime presenti in circa il 70% dei pazienti.

Paziente di 30 anni giunta per una prima crisi epilettica ad esordio focale con evoluzione tonico-clonica generalizzata, ripetutasi nei giorni successivi, veniva sottoposta a RM encefalo (n.d.r.) ed EEG (anomalie epilettiche, intercritiche, frontali bilaterali). L'EON risultava nella norma. Veniva posta diagnosi di epilessia focale frontale e veniva introdotta terapia con levetiracetam (1500 mg/die). Durante la degenza la paziente non presentava ulteriori crisi epilettiche, ma gli EEG di controllo mostravano incremento delle anomalie epilettiche. Dimessa, dopo circa una settimana, la paziente presentava nuova crisi, rallentamento ideo-motorio e disturbo dell'eloquio. Ripeteva RM encefalo (n.d.r.) ed EEG (rallentamento dell'attività di fondo con scomparsa delle anomalie epilettiche), eseguiva PET/TC total body negativa per neoplasia e dosaggio di Ac anti-SNC con positività degli anticorpi anti-NMDAR su liquor e siero. Nonostante l'inizio di terapia steroidea ad alte dosi e ciclo di Ig e.v. comparivano sintomi neuropsichiatrici e catatonìa. A distanza di circa un mese la paziente dopo terapia steroidea per os e secondo ciclo di Ig e.v. è tornata allo status quo-ante.

Le crisi epilettiche possono essere il primo sintomo di un'encefalite anticorpi anti-NMDAR. In assenza di ulteriore sintomatologia e di negatività degli esami di neuro-imaging, l'EEG può rivestire un ruolo fondamentale per evitare una diagnosi tardiva.

Bibliografia

- 1. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. Lancet Neurol. 2019 Nov;18(11):1045-1057*
- 2. Shen CH, Fang GL, Yang F et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Aug; 7(8):1392-1399*

Counseling preconcezionale nella donna con epilessia: uno strumento per il clinico

I. Pappalardo¹, F. Ranzato², V. Durante³, A. La Neve⁴, B. Mostacci⁵ e la Commissione Epilessia e Genere della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)

1 U.O. Neurofisiopatologia, Centro regionale per l'epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

2 Centro regionale per la diagnosi e la cura delle epilessie, ULSS 8, Vicenza

3 UOC Neurologia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

4 Centro per l'epilessia, Policlinico di Bari

5 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, full member of the ERN EpiCARE, Bologna

La gestione della gravidanza nella donna con epilessia è complessa e prevede innanzitutto un'ottimale rapporto medico-paziente e una corretta e precoce informazione sugli aspetti salienti della gravidanza. Inoltre, la pianificazione della gravidanza è considerato un aspetto di fondamentale importanza nella gestione delle donne con epilessia e può potenzialmente ridurre i rischi correlati a tale condizione.

La Commissione Epilessia e Genere presenta un nuovo strumento per il Counseling della donna con epilessia che vuole intraprendere una gravidanza.

Il documento si presenta sotto forma di file da leggere sul pc insieme alla donna o alla coppia durante la visita ambulatoriale, con la possibilità di poter essere stampato e poi consegnato loro. Il linguaggio è semplice, ogni pagina inizia con una ipotetica domanda rivolta dalla donna al medico, ma sono anche presenti note e rispettivi riferimenti bibliografici, ad uso esclusivo del clinico. Vengono affrontati gli aspetti cruciali relativi alla gravidanza, quali il rischio di trasmissione dell'epilessia al bambino, la necessità di continuare la terapia anticrisi in gravidanza, il rischio di malformazioni fetali, i rischi legati alla terapia con farmaci anticrisi, l'importanza della programmazione della gravidanza, i controlli ginecologici aggiuntivi da eseguire, gli effetti della gravidanza sull'epilessia, il travaglio, il parto, il puerperio e l'allattamento.

Tale documento potrebbe diventare un valido strumento per il clinico impegnato nella gestione ambulatoriale delle donne con epilessia in gravidanza, un momento complesso sia per la donna sia per il clinico che ne deve gestire la sua complessità.

Bibliografia

- 1. Tomson et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol 2019.*
- 2. Peljto et al. Familial risk of epilepsy: A population-based study. Brain 2014*
- 3. Mostacci et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE). Seizure 2021*

La recidiva di crisi dopo Stato Epilettico – uno studio Machine Learning

F. Pasini¹, M. Quintana², M. Rodrigo², D. Campos², L. Abreira², E. Fonseca², M. Toledo², E. Santamarina²

1 Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Scuola di Medicina & Chirurgia e Centro di Neuroscienze di Milano (Neuro-Mi), Università di Milano-Bicocca, Monza

2 Unità di Epilessia, Dipartimento di Neurologia, Ospedale Universitario Vall d'Hebron, Università Autonoma di Barcellona, Barcellona

Gli strumenti per predire la recidiva di crisi epilettica dopo uno Stato Epilettico (SE) sono carenti. In questo studio esploriamo la capacità predittiva di alcuni modelli di Machine Learning (ML).

Pazienti con SE ≥ 16 anni senza precedenti di crisi epilettiche ricoverati nell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron (Barcellona) dal 2011 al 2021. Applicate varie tecniche di ML (k-NN, Naïve Bayes, Reti Neurali Artificiali, Support Vector Machines - SVM, Decision Trees, Random Forests) per sviluppare modelli predittivi di recidiva di crisi a uno e due anni. Addestramento dei modelli sul 70% del campione totale, selezionato casualmente; il restante 30% usato per la validazione. Valutata la capacità predittiva dei modelli con area sotto le curve ROC (AUROC) e confrontata con la Regressione Logistica (RL).

Inclusi 268 pazienti, 161 (60,1%) hanno avuto recidiva di crisi epilettiche entro due anni, di questi 73 (27,2%) entro un anno. Tutte le tecniche di ML sono risultate superiori alla RL nel predire la ricorrenza di crisi a due anni (accuratezza complessiva ML $> 70\%$, RL 67,2%). Gli algoritmi k-NN (ROC 0,801, 95%IC = 0,687-0,915), SVM (AUROC 0,803, 95%IC = 0,693-0,914), Random Forests (AUROC 0,822 (95%IC = 0,709-0,935) hanno dimostrato la migliore capacità predittiva rispetto alla RL (AUROC 0,738, 95%CI = 0,618-0,858). Nessuna tecnica di ML è risultata superiore alla RL nel predire la recidiva di crisi a un anno.

Nel nostro studio, le tecniche di ML sono risultate superiori alla RL nel predire la recidiva di crisi a due anni dopo SE in adulti senza precedenti di crisi epilettiche.

Routine EEG in terapia intensiva: dati preliminari di uno studio osservazionale retrospettivo

E. Pronello¹, M. Trevisan¹, F. Cattaneo¹, C. Varrasi¹, C. Comi², R. Cantello¹, G. Strigaro¹

1 Centro Epilessie, Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

2 SCU Neurologia, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

L'EEG di routine (EEGr) e in alcuni centri l'EEG in continuo, sono metodiche comunemente utilizzate in rianimazione a scopo diagnostico e prognostico. L'obiettivo di questo studio è valutare l'utilità della registrazione dell'EEG di routine quando viene richiesto in un'unità di terapia intensiva generale.

Lo studio retrospettivo ha incluso tutti i pazienti della terapia intensiva dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara sottoposti ad almeno un EEGr nell'arco 30 mesi. I dati demografici, clinici e le indicazioni EEGr sono stati estratti dall'archivio. Gli EEG sono stati classificati secondo standard internazionali e nel caso di stato epilettico non convulsivo (SENC), sono stati applicati i criteri di Salisburgo.

Sono stati analizzati i dati di 442 pazienti. Il 51,5% dei tracciati EEG è stato registrato in corso di sedazione, mentre la restante in finestra terapeutica. Le principali indicazioni all'EEGr erano l'inspiegabile compromissione dello stato di coscienza e le sospette crisi epilettiche. Fra le cause del ricovero: 19% trauma cranico, 17% emorragia cerebrale parenchimale, 10% emorragia subaracnoidea, 9,5% arresto cardiocircolatorio, 4,5% stroke ischemico. Nel 12,7% dei pazienti è stato dimostrato uno stato epilettico. Il farmaco anticrisi più utilizzato mediante "carico" è stato il levetiracetam (44,3%), seguito da fenitoina (36,7%), acido valproico (15,2%) e lacosamide (6,3%). Nel 3,3% è stato effettuato l'EEG per accertamento di morte cerebrale.

L'EEGr è stato utile per la diagnosi di stato epilettico e ha avuto un impatto significativo sulla gestione. Tuttavia, per una più precisa e tempestiva identificazione del SENC è auspicabile un monitoraggio prolungato.

Stato Epilettico super-refrattario in Malattia di Lafora risolto con Perampanel

R. Renna¹, F. Pagliuca², M. Pezzella³, M. Pagliuca³, V. Andreone¹

1 U.O.C. di Neurologia-Stroke Unit, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

2 Clinica Neurologica, Università "L. Vanvitelli", Napoli

3 U.O.C. di Neurofisiologia, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

4 EmiCenter, Napoli

La malattia di Lafora (LD) è una rara forma di epilessia mioclonica progressiva ereditaria, caratterizzata da mioclono, epilessia farmaco-resistente e progressivo deterioramento cognitivo e motorio. Descriviamo il caso di una paziente con LD, ricoverata per stato epilettico (SE) super-refrattario risolto con Perampanel (PER), farmaco antiepilettico antagonista non-competitivo degli AMPA-R.

Donna di 28 anni, affetta da LD in terapia con acido valproico (VPA) 1000 mg/die, levetiracetam (LEV) 1000 mg/die e Clonazepam 2 mg/die, giunta in PS per crisi tonico-cloniche subentranti esordite da 12h, configuranti uno SE convulsivo.

La paziente era trattata con diazepam 10 mg e.v., ripetuto dopo 10 minuti; persistendo lo SE, era intrapresa terapia con LEV 30 mg/kg e.v. (1500 mg in 5 minuti). A 15h dall'esordio, iniziava III linea con midazolam 0.3 mg/kg e.v. in bolo (15 mg in 4 minuti), seguiti da infusione a 0.3 mg/kg/h. Persistendo lo SE, a 16h dall'esordio, si trasferiva in rianimazione per sedazione con Propofol (bolo 2 mg/kg, 100 mg, seguito da infusione a 2 mg/kg/h). Alla sospensione del propofol, dopo 48h, ricomparivano crisi epilettiche subentranti. Posta diagnosi di SE super-refrattario si procedeva a sedazione con MDZ e propofol. Successivi tentativi di sospensione determinavano ricomparsa dello SE. A 15 giorni dall'esordio si procedeva a carico di PER 12 mg, con progressiva riduzione di MDZ e propofol, in assenza di ricomparsa dello SE. Dopo un mese la paziente tornava in reparto di Neurologia subintensiva.

PER si è dimostrato efficace nel trattamento di uno SE super-refrattario in LD.

Bibliografia

- 1. Pharmacological Modulation of Glutamatergic and Neuroinflammatory Pathways in a Lafora Disease Mouse Model. Belén Mollá, Miguel Heredia Ángela Campos, Pascual Sanz Mol Neurobiol. 2022;59:6018-6032.*
- 2. Electro-clinical features and management of the late stage of Lafora disease. D'Orsi G, Di Claudio MT, Palumbo O, Carella M. Front Neurol. 2022;13:969297.*

Impatto del vaccino anti-COVID-19 sull'epilessia: un'esperienza multicentrica italiana

M. Romozzi^{1,2}, E. Rollo^{1,2}, P. Quintieri³, F. Dono³, G. Evangelista³, S. Consoli³, L. Veleno³, F. Anzellotti³, C. Calvello⁴, C. Costa⁴, S. Servidei^{1,5}, P. Calabresi^{1,2}, C. Vollono^{1,5}

1 Dipartimento Universitario Di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 Neurologia, Dipartimento Di Scienze Dell'invecchiamento, Neurologiche, Ortopediche E Della Testa-Collo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

3 Dipartimento Di Neuroscienze, Imaging E Scienze Cliniche, "G. D'Annunzio, Università Di Chieti-Pescara, Chieti

4 Sezione Di Neurologia, Dipartimento Di Medicina E Chirurgia, Università Di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

5 Neurofisiopatologia, Dipartimento Di Scienze Dell'invecchiamento, Neurologiche, Ortopediche E Della Testa-Collo, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Studiare la sicurezza e la tollerabilità dei vaccini COVID-19 nelle persone con epilessia (PwE).

In questo studio multicentrico, abbiamo somministrato ai PwE un questionario su informazioni demografiche, caratteristiche dell'epilessia, trattamento, vaccino anti-COVID-19, ricorrenza delle crisi epilettiche post-vaccinazione e altri effetti collaterali. Il peggioramento della frequenza delle crisi epilettiche è stato definito come rapporto tra la frequenza media mensile post-vaccinazione e la frequenza media mensile pre-vaccinazione > 1. I pazienti sono stati categorizzati in due gruppi: pazienti con peggioramento della frequenza delle crisi (WORSE) e pazienti con stabilità della frequenza (STABLE).

Hanno partecipato complessivamente 358 PwE. Trentuno pazienti (8,7%) hanno espresso la volontà di non volere essere vaccinati; 302 (92,35%) non hanno avuto un aumento della frequenza delle crisi epilettiche (STABLE), mentre 25 (7,65%) hanno avuto un peggioramento della frequenza (WORSE). Le crisi post-vaccinazione sono principalmente avvenute nei 7 giorni successivi alla somministrazione del vaccino. I pazienti nel gruppo WORSE erano in trattamento con un numero medio maggiore di farmaci antiepilettici ($p=0,003$) e avevano una frequenza di crisi pre-vaccinazione più alta ($p=0,009$) rispetto ai pazienti nel gruppo STABLE. I pazienti nel gruppo WORSE avevano un pattern di frequenza più elevato nell'anno pre-vaccinazione ($p<0,001$). L'analisi multivariata ha mostrato che solamente il pattern di frequenza delle crisi (CI=1,257-2,028; $p<0,001$) è stato significativamente associato al peggioramento delle crisi epilettiche post-vaccinazione.

Solamente una piccola percentuale di pazienti ha avuto un aumento transitorio della frequenza delle crisi epilettiche. Lo studio dimostra che il vaccino anti-COVID-19 ha un buon profilo di sicurezza e tollerabilità per le PwE.

Inflammatione relativa ad angiopatia amiloide ed episodi parossistici refrattari alla terapia anticrisi: amyloid spells o crisi epilettiche?

C. Tanzarella¹, M. Magliani¹, O.M. Malanga¹, E. Fronzoni¹, G. Pastorelli¹, E. Rosati²

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze, Firenze

² SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

L'accumulo di amiloide a livello della parete dei vasi intracerebrali può causare eventi neurologici focali transitori, ricorrenti e stereotipati con sintomi positivi o negativi, definiti come amyloid spells, la cui eziopatogenesi non è ancora chiaramente definita e che entrano in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche¹. Descriviamo il caso di una paziente che all'età di 72 anni ha iniziato a presentare frequenti episodi caratterizzati da confusione mentale, afasia, associati a emiparesi destra o ad allucinazioni visive. La RM encefalo documentava estese alterazioni di segnale cortico-sottocorticale parieto-occipitale e temporo-basale destre con edema sottocorticale e parieto-occipitale sinistra, che mostravano progressione ai successivi controlli in occasione degli episodi e leucoariosi con alcuni microbleeds parieto-occipitali e frontale sinistra. Gli EEG effettuati in fase subacuta mostravano anomalie lente emisferiche sinistre. Nel sospetto che i deficit neurologici fossero post-critici veniva intrapresa terapia con Levetiracetam con scarso beneficio, ma si otteneva miglioramento clinico e neuroradiologico dopo somministrazione di corticosteroidi ev ad alto dosaggio. Gli esami ematochimici e del liquido cefalorachidiano non mostravano segni infiammatori o infettivi. Per il quadro neuroradiologico ed il buon controllo clinico con gli steroidi veniva ipotizzata una "Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation" (CAARI)². La amy-Pet cerebrale ha confermato un quadro compatibile con la presenza di patologia beta-amiloide³. Gli eventi neurologici, interpretabili come amyloid spells, in questo caso di difficile inquadramento diagnostico sottolineano l'importanza di considerare questo tipo di eziologia nei casi di eventi parossistici stereotipati ad esordio tardivo, resistenti alla terapia anticrisi.

Bibliografia

1. Cooperman SS, Shah AK, Rajamani K. Amyloid spells. *Neurol Clin Pract.* 2019 Apr
2. Kirshner HS, Bradshaw M. The Inflammatory Form of Cerebral Amyloid Angiopathy or "Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation" (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Aug;
3. Raposo N, Sonnen JA. Amyloid-PET in cerebral amyloid angiopathy: Detecting vascular amyloid deposits, not just blood. *Neurology.* 2017 Oct

Qualità del sonno e deficit cognitivi in pazienti con Epilessia generalizzata idiopatica

V. Todaro, S. D'Urso, A. Battiato, R. Sgroi, A. Luca, C. D'Agate, M. Proietto, D. Fatuzzo, L. Giuliano

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università di Catania, Catania

Disturbi del sonno e disturbi cognitivi sono entità strettamente interconnesse. Una metanalisi sulla qualità del sonno in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (IGE) ha mostrato in tali pazienti una riduzione della qualità del sonno. Inoltre, una recente metanalisi ha mostrato che i pazienti con IGE presentano compromissione di molti domini cognitivi. Obiettivo dello studio è indagare la presenza di un'associazione tra qualità del sonno e performance cognitive in pazienti con IGE.

Pazienti con IGE seguiti presso il Centro Epilessia della Clinica Neurologica di Catania sono stati sottoposti a videopolisonnografia notturna con valutazione della macrostruttura ipnica: tempo totale di sonno (TST), latenza di sonno (SL), efficienza di sonno (SE), veglia intrasonno (WASO) e percentuali di sonno N1, N2, N3 e REM; e ad una batteria neuropsicologica con valutazione di: funzionalità globale (MMSE), memoria (test di Rey), attenzione (test di Stroop), funzioni esecutive (FAS, FAB) e prassia (clock drawing test).

Sono stati arruolati 25 pazienti con IGE (64% donne, età media 28.8 ± 13.5). Abbiamo trovato una significativa associazione tra punteggi ridotti in una prova di memoria verbale di parole e un'aumentata SL ($p=0.04$); allungamento dei tempi di esecuzione ad una prova attentiva e ridotta SE ($p=0.03$); punteggi ridotti ad una prova che valuta le funzioni esecutive e un'aumentata WASO ($p=0.006$).

I nostri risultati dimostrano che una peggiore qualità di sonno può associarsi a peggiori performance cognitive nei pazienti con IGE. Una più attenta gestione del sonno notturno potrebbe garantire un migliore outcome cognitivo nei pazienti con IGE.

Bibliografia

1. Loughman A, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014
2. Lehner J, Frueh JS, Datta AN. Sleep quality and architecture in Idiopathic generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022 Oct;
3. Gibbon FM, Maccormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child* 2019;104:189–192.

Resilienza e fattori psicosociali in adulti con epilessia: uno studio longitudinale

M. Tombini¹⁻², F. Narducci¹⁻², L. Ricci¹⁻², M. Straffi¹, M. Boscarino¹⁻², B. Sancetta¹⁻², L. Quintiliani³, V. Di Lazzaro¹⁻², G. Assenza¹⁻²

1 Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico, via Álvaro del Portillo 21, 00128 Roma

2 Unità di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, via Álvaro del Portillo 200, 00128 Roma

3 Psicologia Clinica, Università Campus Bio-Medico, via Álvaro del Portillo 21, 00128 Roma

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la resilienza in un gruppo di persone con epilessia (PWE) e il suo impatto sui fattori psicosociali, in particolare la presenza di sentimenti di stigmatizzazione.

Abbiamo arruolato consecutivamente 87 PWE adulte. Tutti i soggetti hanno completato al basale (T₀) la Resilience Scale (RS-14)¹⁻² e i questionari per la valutazione dei sintomi depressivi, dell'ansia e della qualità della vita: rispettivamente, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) e QOLIE-31 (Q31). I pazienti sono stati seguiti prospetticamente e rivalutati dopo 6-12 mesi (T₁); al follow up hanno anche completato la Stigma Scale of Epilepsy (SSE) per la valutazione dello stigma associato all'epilessia.

I risultati hanno mostrato per RS-14 una significativa correlazione diretta in entrambi i tempi (T₀ e T₁) con Q31 e inversa con i sintomi depressivi e ansiosi, valutati con BDI-II e GAD-7. Infine, per la prima volta, è stata evidenziata una significativa correlazione inversa tra RS-14 al basale e i livelli di stigmatizzazione al follow up ($p=.015$). Non è stata osservata alcuna correlazione tra resilienza/stigma e frequenza delle crisi in entrambi i tempi (T₀ e T₁), così come i cambiamenti del tasso di crisi/outcome clinico.

Il nostro studio ha dimostrato che nella PWE i sintomi depressivi, l'ansia e la qualità della vita erano significativamente associati alla resilienza, che si è rivelata in grado di influenzare in modo prospettico la percezione dello stigma correlato all'epilessia più delle crisi e dell'outcome clinico.

Bibliografia

- 1. Wagnild GM. The Resilience Scale User's Guide for the US English Version of the Resilience Scale and the 14-Item Resilience Scale (RS-14). Montana: The Resilience Center; 2009.*
- 2. Callegari C, Bertù L, Lucano M, Ielmini M, Braggio E, Vender S. Reliability and validity of the Italian version of the 14-item Resilience Scale. Psychol Res Behav Manag. 2016 Oct 3; 9:277-284. eCollection 2016. Riferimenti*

Perdite transitorie di coscienza, sincope vs epilessia: una serie di casi

G. Vitale¹, C. Vitale², M. Carnazza², M. Panebianco¹, B. Vindigni¹, E. Sciuto¹, A. Figura¹, G. Messina¹, L. Sicurella¹

¹ U.O.C. Neurologia. Arnas Garibaldi di Catania

² U.O.C. Cardiologia. Arnas Garibaldi di Catania

Ai neurologi è spesso richiesta in urgenza la valutazione di pazienti con perdite transitorie di coscienza (PTC). Tra queste la più importante è la sincope cardiaca che espone i pazienti ad alto rischio di morte improvvisa se scambiata per crisi epilettica [1]. Il nostro obiettivo è fornire elementi utili per la diagnosi.

Riportiamo 3 casi di PTC valutati presso il nostro PS dal neurologo.

Caso 1: uomo di 26 anni condotto in PS per episodi con dispercezioni uditive, bradilalia, PTC, clonie agli arti, pallore e sudorazione. Lo smartwatch indossato dal paziente ha permesso la rilevazione di una bradicardia con successivo impianto di loop recorder.

Caso 2: donna di 54 anni con episodi con aura epigastrica, PTC e flushing del volto. Giunta in PS, le variazioni del colorito cutaneo fanno porre il sospetto di sincope. Il successivo impianto di loop recorder registra un'asistolia che ha motivato l'impianto di PM.

Caso 3: donna di 38 anni recatasi in PS per vomito, diarrea e sindrome depressiva, presenta all'arrivo ipertono mascellare, clonie agli arti, pallore intenso e sudorazione. Riscontrato un aumento della troponina, viene eseguita coronarografia con evidenza di sindrome di Takotsubo.

Nel primo caso l'utilizzo dello smartwatch smaschera una bradicardia occulta [2]. Il secondo caso pone l'accento sulle variazioni del colorito cutaneo che devono far sospettare una sincope. Infine, il terzo caso rimarca l'importanza del dosaggio degli enzimi cardiaci dopo un episodio convulsivo per escludere un IMA o una cardiomiopatia di Takotsubo [3].

Bibliografia

1. Joseph Anderson, Peter O' Callaghan. Cardiac syncope. *Epilepsia* 2012 Dec; 53 Suppl 7:34-41.
2. Maxime Ringwald, Alexandre Crich, Nicolas Beysard. Smart watch recording of ventricular tachycardia: Case study. *Am J Emerg Med.* 2020 Apr;38(4): 849.e3-849.e5. Epub 2019 Nov 18.
3. Rainer Surges, Sharon Shmueli, Christoph Dietze, Philippe Ryulin, Roland D Thijs. Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord- 2021 Feb 1;23(1):17-39.*

Poster

**EPILETTOLOGIA
IN ETÀ EVOLUTIVA**

Caso clinico. Encefalopatia epilettica ad esordio infantile precoce associata a mutazione SCN1A c.677C>T p. T226M

S. Arcieri², G. Barbella¹, C. Volpe², A. Cogliardi², O. Martinelli², A. Salmaggi¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurologia, Ospedale A. Manzoni, Lecco

² Dipartimento Materno Infantile, Unità di Neurospisichiatria Infantile, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Alterazioni a carico del gene SCN1A con mutazione c.677C>T p. T226M sono responsabili di forme severe di patologia del neuro-sviluppo con associata epilessia. Riportiamo la nostra esperienza sull'utilizzo della politerapia in una bambina con esordio critico multifocale farmaco-resistente non responsiva a sodio bloccanti.

La bambina è giunta alla nostra osservazione all'età di 8 settimane per esordio di crisi tonico-cloniche bilaterali, emi-cloniche a lateralizzazione alternante, toniche, spasmi, e mioclonie con e senza correlato EEG, con frequenza iniziale fino a 4-5 volte al giorno. L'organizzazione dell'EEG mostrava immaturità del ritmo di fondo con anomalie epilettiformi multifocali. La RMN encefalo risultava nella norma. Ad 11 mesi comparivano discinesie e clonie palpebrali senza un chiaro correlato EEG; le crisi si modificavano in staring con clonie buccali. Con le modifiche terapeutiche il quadro epilettico è progressivamente migliorato con controllo completo delle crisi.

La paziente veniva trattata inizialmente con fenobarbital e vigabatrin, poi con fenitoina e, dopo riscontro genetico, con acido valproico, levetiracetam, clobazam e clonazepam in associazione. Al recente follow-up il pattern EEG è rappresentato da un'attività di fondo disorganizzata con netta riduzione delle anomalie epilettiformi. Nonostante il controllo delle crisi, persiste un severo ritardo psicomotorio.

Mutazioni di SCN1a con meccanismo differente^{1,2,3} si esprimono sotto forma di sindrome di Dravet e di encefalopatie epilettiche infantili precoci, più severe sul piano del neuro-sviluppo. Il nostro caso si aggiunge alla casistica con patogenesi gain of function, potenzialmente responsiva a sodio-bloccanti, ma in cui l'utilizzo di gabaergici ha mostrato maggiore efficacia.

Bibliografia

1. Brunklaus et al. *The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications.*
2. *Brain.* 2022 Nov 21;145(11):3816-3831
3. Sadleir LG et al. *Neurology.* Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. Scheffer IE, Nabbout R. *SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond.* *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S17-S24.017 Sep 5;89(10):1035-1042.

Alterazioni retiniche in pazienti con Epilessia con Mioclonie palpebrali (EEM)

A. Battiato¹, V. Todaro¹, R. Sgroi¹, G. Battaglia², M. Proietto¹, D. Fatuzzo¹, L. Giuliano¹

1 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università di Catania, Catania

2 Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Epilettologia Clinica e Sperimentale, Milano

Nell'epilessia con mioclonie palpebrali (EEM), la fotosensibilità è una rilevante caratteristica clinica. L'uso dell'Optical Coherence Tomography (OCT) in ambito epilettologico è stato per lungo tempo limitato allo studio degli effetti dei farmaci anticrisi a livello retinico. Solo recentemente sono state descritte alterazioni retiniche in pazienti con epilessia ed in rapporto alla fotosensibilità. L'obiettivo del nostro studio è di valutare, in pazienti con EEM, alterazioni nelle strutture retiniche mediante OCT.

Sono stati arruolati 12 pazienti affetti da EEM afferenti presso il Centro Epilessia della Clinica Neurologica di Catania, e 29 controlli sani in cui sono state escluse comorbidità neurologiche o oculistiche. I soggetti sono stati sottoposti a OCT con misurazione in ambedue gli occhi dei seguenti parametri: strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) peripapillare, strato delle cellule gangliari (GCL), spessore retinico nei vari quadranti, spessore foveale (FT), spessore coroidale (CT) e volume maculare (MV).

Abbiamo riscontrato nei pazienti con EEM uno spessore del quadrante retinico temporale e nasale significativamente ridotto rispetto ai controlli, con significativo aumento del MV, della FT, del GCL e della CT; abbiamo inoltre rilevato uno spessore del RNFL inferiore nei pazienti, con un valore al limite di significatività.

La macula, con la fovea al suo interno, rappresenta l'area retinica maggiormente sensibile a stimoli luminosi. Appare dunque suggestivo come una maggiore rappresentazione di tali strutture anatomiche, unitamente ad una maggiore vascolarizzazione delle stesse possa essere associata alla presenza di fotosensibilità, caratteristica della EEM, esprimendo una "neuroeccitabilità" già presente a livello retinico.

Bibliografia

1. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, Guerreiro M, Gwer S, Zuberi SM, Wilmshurst JM, Yozawitz E, Pressler R, Hirsch E, Wiebe S, Cross HJ, Perucca E, Moshé SL, Timuper P, Auvin S. *International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-1442.*
2. Bayraktar Bilen N, Titiz AP, Bilen S, Polat Gultekin B, Sahin Hamurcu M, Kalayci D. *Optical coherence tomography and neurodegeneration in epilepsy. Eur J Ophthalmol. 2021 Jan;31(1):252-257.*
3. Gomceli YB, Dogan B, Gene F, Uygur E, Turgut Coban D, Erdal A, Kazım Erol M. *Optical coherence tomography parameters in patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. Seizure. 2016 Feb; 35:36-40.*

Epilessia farmacoresistente associata a encefalopatia mitocondriale in età evolutiva: utilizzo di Perampanel come valida strategia terapeutica

L. Bazzan¹, G. Gallo¹, S. Muccilli², P. Dassi², O. Pirro², I. Bagnasco²

1 Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino, Torino.

2 Centro epilessia per l'età pediatrica di secondo livello riconosciuto LICE- NPI Torino Sud - Ospedale Martini - Asl Città di Torino.

Le malattie mitocondriali sono un gruppo di patologie rare, che si manifestano in età prevalentemente pediatrica con quadri di gravità ed espressività clinica multiorgano variabile. Sono dovute a mutazioni di più di 200 geni noti a carico del DNA mitocondriale o nucleare. Le encefalopatie mitocondriali sono spesso associate a forme di epilessia farmacoresistente: il trattamento delle crisi può essere di difficile gestione anche in relazione al fatto che l'alterato metabolismo mitocondriale preclude l'utilizzo di diversi farmaci anticrisi, alcuni dei quali ampiamente diffusi nella pratica clinica vedi in particolare il valproato². Quest'ultimo in pazienti con mitocondriopatie, può associarsi ad epatotossicità³, e può portare a decesso per insufficienza epatica acuta in pazienti pediatrici⁵. Si effettua rivalutazione critica della letteratura con particolare attenzione ai farmaci anticrisi di ultima generazione.

Si riporta il caso clinico di un paziente pediatrico preadolescente con diagnosi di encefalopatia mitocondriale associata a difetto del complesso I (nei fibroblasti) e mutazione in eterozigosi composta in RTN4IP1 affetto da epilessia farmacoresistente con crisi di tipo generalizzato sia tonico-cloniche che miocloniche e a tipo assenza.

Il paziente ha presentato un'ottima risposta alle crisi farmacoresistenti di tipo generalizzato. Si riportano anche i dati di miglioramento sul versante eeg e si segnala inoltre l'ottima tollerabilità del farmaco nonché i benefici sul ritmo sonno-veglia.

Nel nostro paziente Perampanel si è dimostrato un'ottima alternativa a farmaci potenzialmente gravati da effetti avversi nelle epilessie ad origine mitocondriale ed in particolare rispetto a valproato, con buon profilo globale di tollerabilità.

Bibliografia

1. Chabrol B, Mancini J, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Pinsard N. Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1994 Feb;153(2):133-5. doi: 10.1007/BF01959226. PMID: 8157021.
2. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology.* 1987 Mar;37(3):379-85. doi: 10.1212/wnl.37.3.379. PMID: 3102998.
3. Kudin AP, Mawasi H, Eisenkraft A, Elger CE, Bialer M, Kunz WS. Mitochondrial Liver Toxicity of Valproic Acid and Its Acid Derivatives Is Related to Inhibition of α -Lipoamide Dehydrogenase. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 6;18(9):1912. doi: 10.3390/ijms18091912. PMID: 28878165; PMCID: PMC5618561.

Tollerabilità ed efficacia su crisi epilettiche e disturbo del movimento del Cannabidiolo Altamente Purificato in bambini con sindrome Lennox-Gastaut ad eziologia genetica nota

M. Bianchetti, A. Polo, I. Venezia, M. Procaccini, M. De Biase, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, M. Perulli, I. Contaldo, C. Veredice, D. I. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS, Roma

Il Cannabidiolo Altamente Purificato (CBD) è stato approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco nel 2019 e dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2021 per il trattamento di pazienti con Sindrome Lennox-Gastaut (LGS) dai 2 anni di età. Proponiamo uno studio osservazionale retrospettivo su tollerabilità ed efficacia su crisi e disturbo del movimento (MD) del CBD in add-on in una piccola serie di pazienti pediatriche con LGS.

Il nostro campione si compone di 4 pazienti con LGS e MD di tipo ipercinetico, 3 femmine, età media: 9.4 anni, intervallo 6-12 anni. Tutti hanno eziologia genetica nota. Il nostro studio valuta la tollerabilità, la percentuale di riduzione delle crisi, le modifiche qualitative e quantitative del MD a 6 e 12 mesi dall'inserimento del trattamento rispetto ai 6 mesi precedenti. Il CBD è stato introdotto a 5 mg/kg/die, titolato fino a 20.

Al baseline tutti avevano crisi a frequenza pluriquotidiana/plurisettimanale. Tutti erano in trattamento con almeno 2 farmaci anticrisi e 2 con farmaci per MD. In 2 si è osservata riduzione delle crisi >50%. Vigilanza e comportamento sono migliorati in 3, il MD in 3. Tutti hanno ben tollerato il farmaco, nessuno lo ha sospeso per il globale miglioramento clinico osservato.

Lo studio, anche se eseguito su campione limitato, suggerisce che CBD in add-on è ben tollerato e può determinare, oltre che una riduzione delle crisi epilettiche, un miglioramento dei MD in LGS. Sono necessari ulteriori studi per confermarne l'efficacia e per valutare possibili correlazioni con l'eziologia della condizione.

Bibliografia

1. Williams CM, Stephens GJ. Development of cannabidiol as a treatment for severe childhood epilepsies. *Br J Pharmacol.* 2020 Dec;177(24):5509-5517. doi: 10.1111/bph.15274. Epub 2020 Oct 27. PMID: 32986848; PMCID: PMC7707087.
2. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, Mitchell W, Scott Perry M, Thiele EA, Weinstock A, Dunayevich E, Checketts D, Devinsky O. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia.* 2021 Sep;62(9):2228-2239. doi: 10.1111/epi.17000. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34287833.
3. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020 Jan 1;22(S1):10-15. doi: 10.1684/epd.2020.1135. PMID: 32053110.

Epilessia con crisi mioclono-atoniche: il ruolo della mutazione SLC6A1, e focus sul quadro neuroradiologico

M. Celario, C. Varesio, F. Ferraro, C.A. Quaranta, L. Pasca, M. Zanaboni, G. Papalia, V. De Giorgis

Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Mondino, Università degli studi di Pavia

Il gene SLC6A1 codifica per un trasportatore del GABA (GAT-1) espresso a livello del SNC. Varianti a carico di tale gene (generalmente “de novo” o a trasmissione autosomica dominante) determinano alterazione del reuptake del GABA e si associano ad uno spettro fenotipico variabile sebbene prevalentemente caratterizzato da epilessia mioclono atonica a disabilità intellettiva.

Descrizione dettagliata del quadro clinico e neuroradiologico di 3 pazienti (di 4, 9 e 21 anni), giunti alla nostra attenzione per epilessia esordita nei primi 4 anni di vita, e in cui il sequenziamento dell'esoma ha permesso di identificare una variante compatibile con il quadro fenotipico presentato.

Tutti i pazienti presentano una variante patogenetica missense de novo in eterozigosi a carico del gene SLC6A1 e un quadro clinico caratterizzato da epilessia mioclono atonica associata a disabilità intellettiva di grado variabile (da non testabile a QI di 82), disturbo del comportamento e anomalie neuroradiologiche variabili (assottigliamento e lievi dismorfismi del corpo calloso, ipoplasia e dismorfismo dei lobi temporali, discreta ipoplasia pontina e lieve ampliamento dei solchi cerebellari). Tutti, inoltre, hanno presentato un controllo del quadro critico dopo introduzione del VPA in mono o politerapia.

Mutazioni a carico del gene SLC6A1 si associano ad una ampia variabilità fenotipica che appare sempre più in via di definizione ed espansione non soltanto dal punto di vista epilettologico, ma anche neuroradiologico. Appare a nostro avviso importante porre attenzione a questo ultimo aspetto anche per meglio indirizzare il sospetto clinico e la conseguente valutazione genetica mirata.

Bibliografia

1. *Johannesen KM et al. Defining the phenotypic spectrum of SLC6A1 mutations. Epilepsia. 2018 Feb;59(2):389-402. doi: 10.1111/epi.13986. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29315614; PMCID: PMC5912688.*
2. *Goodspeed K et al. Current knowledge of SLC6A1-related neurodevelopmental disorders. Brain Commun. 2020 Oct 13;2(2):fcaa170. doi: 10.1093/braincomms/fcaa170. PMID: 33241211; PMCID: PMC7677605.*

Riduzione delle crisi $\geq 75\%$ con Stiripentolo: Dati degli studi Pivotal

C. Chiron^{1,2}, S. Benichou³, R. Guerrini⁴

¹ APHP, Necker-Enfants Malades Hospital, Pediatric Neurology and Reference Center for Rare Epilepsies, Paris

² INSERM U1141, Paris

³ Medical affairs Biocodex

⁴ Pediatric Neurology, Neurogenetics and Neurobiology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence

Questo lavoro completa i risultati degli studi di fase III che hanno dimostrato l'efficacia dello stiripentolo (STP) nella sindrome di Dravet.¹ Metodi: I risultati sono stati analizzati nelle popolazioni ITT e PP come variazione percentuale della frequenza delle crisi con riduzioni del $\geq 50\%$, del $\geq 75\%$ e del 100% . Risultati: In ITT, l'aggiunta di STP ha determinato una riduzione dell'84,4% (mediana) e del 66% (media) delle crisi GTC, rispetto al -5,8% (mediana) e al +4,3% (media) del gruppo placebo (PG, $p < 0,0001$). In PP, il gruppo STP ha dimostrato una riduzione dell'87,5% (mediana) e del 71% (media) delle GTC rispetto a un -6,5% (mediana) e un +0,2% (media) nel gruppo PG ($p < 0,0001$). In ITT e PP, il 69,7% e il 74,2% dei pazienti trattati con STP ha avuto una riduzione $\geq 50\%$ delle crisi rispetto al 6,5% e all'8% con PG ($p < 0,0001$). Il 54,6% dei pazienti trattati con STP ha avuto una riduzione $\geq 75\%$ della frequenza di GTC, rispetto al 3,2% con PG ($p < 0,0001$) nell'ITT. In PP, il 58,1% dei pazienti trattati con STP ha avuto una diminuzione $\geq 75\%$ di GTC, rispetto al 4,0% con PG ($p < 0,0001$). Il 36,4% e il 38,7% dei partecipanti trattati con STP sono rimasti liberi da GTC durante il secondo mese nell'ITT e nel PP, rispetto a nessuno paziente con PG ($p = 0,0002$, $p = 0,0005$). Conclusioni: Questi risultati dimostrano l'efficacia del trattamento con STP e confermano la differenza altamente significativa rispetto ai pazienti con placebo.

I riferimenti di questi studi con Stiripentolo (STICLO France/Italia) sono stati pubblicati nel 2000 e 2002.

Bibliografia

1. STICLO FRANCE, *Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial*, Chiron et al., *The Lancet* 2000

Encefalopatia epilettica tipo Lennox-Gastaut in tetrasomia parziale 15q11.1-q13.2: efficacia del trattamento farmacologico con Cannabidiolo altamente purificato

E. Dante, M. Quintiliani, C. Monaco, M. Perulli, M.L. Gambardella, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La sindrome di Lennox-Gastaut è un'encefalopatia epilettica e di sviluppo (DEE) caratterizzata da crisi polimorfe farmaco-resistenti, pattern EEG tipico e disabilità intellettiva.[1]

L'eterogeneità eziologica della sindrome di Lennox-Gastaut implica una risposta variabile ai farmaci anticrisi (ASM).

L'obiettivo della descrizione del caso è mostrare la risposta alla terapia con cannabidiolo altamente purificato® in paziente con tetrasomia parziale 15q11.1-q13.2, che include numerosi geni tra cui UBE3A e GABRB3, raramente riportata in letteratura.

Sono stati valutati: anamnesi, età di esordio, tipo e frequenza di crisi, caratteristiche elettroencefalografiche, efficacia degli ASM. Durata del follow up: 8 anni.

Esordio critico a 5 mesi con episodi tipo spasmo infantile inizialmente trattato con acido valproico con beneficio. Successiva ricomparsa delle crisi con quadro elettroclinico compatibile con S. Lennox-Gastaut resistente a multiple associazioni farmacologiche. A marzo 2022, all'età di 7 anni, è stato inserito cannabidiolo altamente purificato® con ottima risposta clinica e significativo miglioramento del quadro elettroencefalografico alla posologia di 15 mg/kg/die in add-on a acido valproico e clobazam.

Silenzio critico da aprile 2022. Non segnalati effetti collaterali, eccetto iniziale sonnolenza.

La paziente ha presentato ritardo delle acquisizioni di sviluppo in epoca precoce. Attualmente presenta disabilità intellettiva grave, disturbo del comportamento e atassia.

Cannabidiolo altamente purificato® sembra in grado di modificare sia l'andamento delle crisi sia il quadro elettroencefalografico di pazienti con sindrome Lennox-Gastaut ad eziopatogenesi genetica.[2]

Il nostro caso può contribuire alla descrizione del quadro elettroclinico e della risposta farmacologica dei casi con tetrasomia parziale 15q11.1-q13.2.

Bibliografia

Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018 Mar;39(3):403-414. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29124439.

Herlopian A, Barnett JR, Nascimento FA, Lee H, Thiele EA. Electroencephalographic changes in purified pharmaceutical cannabidiol therapy. Epilepsy Behav. 2022 Mar; 128:108558. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108558. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35078115.

Survey preliminare a un progetto di ricerca sull'EEG delle epilessie genetiche neonatali e l'attivazione di una biobanca EEG di crisi neonatali

E. Mauri¹, M.T. Molisso¹, L. De Palma², J. Proietti³, P. Martelli⁴, P. Accorsi⁴, F.F. Varsalona⁵, E. Compierchio⁶, F. Raviglione⁶, S. Pellegrin⁷, E. Pavlidis⁷, F. Longaretti⁸, B. Podestà⁸, S. Nicassio⁹, D. Cordelli⁹, B. Scalia¹⁰, R. Falsaperla¹⁰, F. Teutonico¹¹, A. Vignoli¹¹, M.E. Cavicchiolo¹², S. Sartori¹², A. Riva¹³, P. Striano¹³, P. De Liso², G. Cantalupo¹⁴, R. Dilena¹

1 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, S.C. Neurofisiopatologia, Milano

2 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rare and Complex Epilepsies Unit, Roma

3 Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Dottorato in Scienze Applicate della Vita e della Salute, Università di Verona, Italia; INFANT Research Centre, University College Cork, Cork

4 ASST Spedali Civili Brescia. UOC Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (UONPIA), Brescia

5 Azienda ospedaliero universitaria San Giovanni e Ruggi d'Aragona, Salerno

6 ASST Rhodense. Centro LICE Rhodense, Rho

7 Ospedale di Bolzano. Neurologia e Riabilitazione Età Evolutiva, Bolzano

8 Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle. Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Cuneo

9 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna. UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

10 A.O. Policlinico G. Rodolico - San Marco, P.O. San Marco, Catania

11 ASST GOM Niguarda Cà Granda, S.C. Neuropsichiatria Infantile, Milano

12 Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova

13 IRCCS Istituto "G. Gaslini", Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie muscolari, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova

14 Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, UOC, Università di Verona

Neuropsichiatria Infantile; Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata; Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

Censimento degli EEG neonatali disponibili nei centri italiani afferenti ad INNESCO (Italian Neonatal Seizure Collaborative Network) per la pianificazione del futuro studio multicentrico, retrospettivo e prospettico "EPINEOPRO". L'obiettivo di tale progetto è quello di creare una biobanca di segnali EEG associati alle caratteristiche cliniche e di outcome di pazienti con epilessie genetiche ad esordio neonatale a confronto con crisi provocate per lo studio di correlazione eziologia-pattern EEG. Ci si avvarrà di tecniche di analisi visiva, analisi quantitativa e intelligenza artificiale. Per queste analisi, la biobanca sarà a disposizione di proposte di centri qualificati. Il primo obiettivo è quello di raccogliere nel corso di tre anni almeno 90 pazienti. Metodi: una survey online è stata disegnata al fine di censire i casi di epilessia neonatale da mutazioni KCNQ2, SCN2A, KCNT1, BRAT1 e altri geni aventi disponibilità di EEG ictale e interictale e informazioni cliniche e di outcome neurologico. Il link alla survey è stato inviato alla mailing list INNESCO. Risultati: 13 centri hanno risposto. 67 in totale sono i pazienti con epilessie neonatali con crisi EEG-registrate attualmente disponibili, così distribuiti: KCNQ2 32 (47.8%), SCN2A 9 (13.4%), KCNT1 32 (4.5%), STXBP1 3 (4.5%), BRAT1 2 (3.0%), altri geni 18 (26.8%). Conclusioni: la survey ha evidenziato che 67 casi su 90 (74.4%) potrebbero essere raccolti già nel braccio retrospettivo dello studio, mentre si prevede che i restanti 23 (1.8 casi per centro in media) potrebbero essere raccolti prospetticamente nel corso di tre anni. La proposta è aperta ad altri centri.

Bibliografia

1. Pressler RM, et al. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):615-628. doi: 10.1111/epi.16815. PMID: 33522601.
2. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, Roubertie A, Carme E, de Saint Martin A, Hirsch E, Dubois F, Laroche C, Barcia G, Chemaly N, Milh M, Villeneuve N, Sauleau P, Modolo J, Wendling F, Nabbout R. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):20-32.

Disturbi neurologici funzionali ed epilessia in età pediatrica: descrizione di una casistica

S. Fiori^{1,2}, D. Sarti¹, E. Freri¹, F. Ragona¹, T. Granata¹, N. Nardocci¹, R. Solazzi¹

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

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

I disturbi neurologici funzionali (FND) sono caratterizzati da sintomi neurologici non riconducibili a patologia neurologica nota. È nota l'associazione di crisi funzionali (PNES) in pazienti adulti con diagnosi di epilessia, ma i dati sulla popolazione pediatrica sono scarsi 1-2. Obiettivo del lavoro è descrivere una casistica di pazienti pediatrici con FND ed epilessia. Metodi: analisi retrospettiva su pazienti con diagnosi di FND ricoverati presso i reparti infantili dell'Istituto Carlo Besta di Milano tra il 2010 e il 2021. Dei pazienti con accertata diagnosi di epilessia sono stati raccolti dati socio-demografici, clinici e strumentali e valutati i profili neuropsicologici, quando disponibili. Risultati: su 138 pazienti ricoverati con diagnosi di FND, 38 (27,5%) presentava comorbidità neurologica; di questi, 12 avevano diagnosi definitiva di epilessia. 8/12 presentavano anche PNES, mentre in 4 i sintomi includevano disturbi motori e della sensibilità. La latenza media tra l'esordio del FND e la diagnosi era 12,1 mesi. Nel 100% dei casi con follow-up disponibile, la sintomatologia funzionale è migliorata/ risolta a seguito della corretta diagnosi. Conclusioni: nella presente casistica l'epilessia rappresenta la comorbidità neurologica più rappresentata dei FND. Nei pazienti con epilessia le PNES sono il FND più frequente; questo rende difficoltosa la diagnosi di FND ed è possibile causa di ritardo diagnostico. Inoltre, l'associazione di FND complica la gestione della terapia anticrisi, in particolare una eventuale sospensione. Caratteristiche cliniche o neuropsicologiche che orientino verso la diagnosi di FND anche in età pediatrica sono di fondamentale importanza, soprattutto in presenza di comorbidità neurologica.

Bibliografia

1. Vincenti S, Valente KD, Thomé-Souza S, Kuczinsky E, Fiore LA, Negrão N. Risk factors for psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006 Feb; 8(1):294-8.
2. Kutlubaev MA, Xu Y, Hackett ML, Stone J. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy Behav.* 2018 Dec; 89:70-78.

Efficacia e tollerabilità di Everolimus nel trattamento precoce di tre pazienti con Sclerosi Tuberosa

A. Freddi¹, F. Teutonico², E. Alfei³, C. Regna-Gladin⁴, M. Fossati⁵, UAA. Cavallari⁶, S. Masnada², G. Izzo⁷, S. Mannarino⁸, L. Spaccini⁹, P. Mora¹, A. Leidi¹, E. Morabito¹, S. Melad¹, R. Previtali¹, P. Veggiotti¹⁻³, A. Vignoli¹⁻²

1 Università degli Studi di Milano

2 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

3 UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

4 UO Neuroradiologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

5 UO Neonatologia e terapia intensiva neonatale, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

6 Genetica Medica, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

7 UO Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

8 UO Cardiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

9 UO Genetica clinica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

Everolimus è stato approvato nei pazienti con Sclerosi Tuberosa (TSC) per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche focali refrattarie ≥ 2 anni di età e per il trattamento dei SEGA (astrocitoma subependimale a cellule giganti) e angiomiolipomi renali. In letteratura è riportata efficacia nel trattamento dei rabdomiomi cardiaci con buona tollerabilità ≤ 2 anni di età. Vigabatrin è il farmaco di prima linea nel trattamento degli spasmi epilettici e delle crisi focali < 1 anno di età in pazienti con TSC.

Descriviamo tre pazienti con TSC in trattamento con Everolimus dal periodo neonatale. Una paziente con riscontro prenatale di SEGA, tubercoli e rabdomiomi cardiaci, con comparsa di crisi elettriche all'elettroencefalogramma nei primi giorni di vita. Una paziente con riscontro prenatale di rabdomiomi cardiaci e post-natale di tubercoli, noduli subependimali, amartomi retinici e cisti renali. Un paziente con riscontro alla nascita di rabdomiomi cardiaci.

Al follow-up abbiamo osservato una significativa riduzione dei rabdomiomi cardiaci in tutti i pazienti. Nella paziente con crisi epilettiche, in terapia con Vigabatrin ed Everolimus, è stata documentata una progressiva normalizzazione del tracciato EEG e una riduzione di volume del SEGA ai 3 mesi. La seconda paziente ai 9 mesi ha presentato spasmi epilettici per cui è stata impostata terapia con Vigabatrin, interrotta per scarsa compliance dopo pochi giorni, con, tuttavia, risoluzione delle crisi. In una sola paziente riscontro di ipertrigliceridemia.

I dati finora ottenuti sembrano confermare l'efficacia di Everolimus nel modificare la storia di malattia nei pazienti con TSC, con possibile ruolo sull'epilettogenesi.

Bibliografia

1. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 3;14(1):96. doi: 10.1186/s13023-019-1077-6. PMID: 31053163; PMCID: PMC6500021.
2. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures: Results from the postextension phase of EXIST-3. *Epilepsia.* 2021 Dec;62(12):3029-3041. doi: 10.1111/epi.17099. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1606. PMID: 34693520.
3. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Sep;22(5):738-748. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006. Epub 2018 May 24. PMID: 29880258.

Cannabidiolo in una coorte di bambini e adolescenti affetti da epilessia farmacoresistente: efficacia e tollerabilità

A. Gerbino Polo, M. Borgogno, L. Bazzan, C. Canavese, A. Tocchet, C. Marinaccio, M. Valerio, F. Torta, R. Vittorini

Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università degli Studi di Torino, Torino

Il cannabidiolo è stato approvato in Italia dal 2021¹ come terapia aggiuntiva dai 2 anni di età nelle crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut e di Dravet, dal 2022² nella sclerosi tuberosa. Obiettivo dello studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità del cannabidiolo in pazienti con epilessia farmacoresistente³.

Sono stati arruolati pazienti con encefalopatia epilettica o epilessia refrattaria in terapia con cannabidiolo afferenti presso il Centro Epilessia dell'OIRM. Sono stati raccolti: dati demografici, frequenza e semeiologia delle crisi all'esordio e dopo l'introduzione del farmaco, terapia anticrisi ed effetti collaterali.

La coorte comprende 12 pazienti, età media 9,8 anni, affetti da epilessia farmacoresistente (di cui 4 Lennox, 3 encefalopatie epilettiche in quadro malformativo, 1 encefalopatia epilettica, 1 encefalopatia di sviluppo, 1 epilessia focale in sclerosi tuberosa, 1 migrating focal epilepsy e 1 ESES). La maggior parte dei pazienti presenta crisi a semeiologia polimorfa, focali e con secondaria generalizzazione. Tutti i pazienti sono in politerapia (media di farmaci assunti in concomitanza 3,5). Durata media di trattamento: 12,8 mesi, dose media cannabidiolo: 14,2 mg/kg/die. Frequenza media crisi maggiori pretrattamento: 72,1 crisi/mese, frequenza media crisi post-trattamento: 58,1 crisi/mese, riduzione media numero di crisi maggiori: 45%, con assenza di risposta in 4 casi e completa risoluzione delle crisi in 2. Frequenza crisi focali minori pretrattamento: 196,0 crisi/mese, frequenza crisi post-trattamento: 91,2 crisi/mese, riduzione media: 68%. Il farmaco ha presentato una buona tollerabilità ed un'efficacia anche nel miglioramento di aspetti comportamentali.

Il cannabidiolo è risultato efficace nel controllo delle crisi di pazienti farmacoresistenti, con buona tollerabilità globale e miglioramento degli aspetti comportamentali.

Bibliografia

1. *“Regime Di Rimborsabilità E Prezzo Del Medicinale per Uso Umano «Epidyolex». (Determina N. DG/688/2021). (21A03687),” 2021,*
2. *“Regime Di Rimborsabilità E Prezzo, a Seguito Di Nuove Indicazioni Terapeutiche, Del Medicinale per Uso Umano «Epidyolex». (Determina N. 593/2022). (22A05145),” 2022,*
3. *Anup D. Patel et al. (2021). Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. Epilepsia. 10.1111/epi.17000*

Analisi comparativa di efficacia e sicurezza di stiripentolo, cannabidiolo e fenfluramina come terapie aggiuntive per il trattamento dell'epilessia nella sindrome di Dravet (DS): uno studio di meta-analisi congiunto

R. Guerrini¹, S. Benichou², W. Linley³, T. Toward⁴, C. Chiron^{5,6}

¹ Pediatric Neurology, Neurogenetics and Neurobiology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence

² Medical affairs Biocodex

³ Paragon Market Access Ltd, Chorley, Lancashire

⁴ Henley Health Economics Ltd, Henley-ON-Thames, Oxfordshire

⁵ APHP, Necker-Enfants Malades Hospital, Pediatric Neurology and Reference Center for Rare Epilepsies, Paris

⁶ INSERM U1141, Paris

Dal 2007 lo stiripentolo è autorizzato e utilizzato come terapia nella DS. Più recentemente sono stati autorizzati anche il cannabidiolo e la fenfluramina. Con questa meta-analisi abbiamo valutato la loro efficacia e sicurezza come terapia aggiuntiva nella DS. Metodo: Abbiamo analizzato i dati di studi randomizzati controllati (RCT) di ciascun trattamento^{1,2,3}. Gli obiettivi dello studio sono stati la determinazione delle percentuali di pazienti con riduzioni della frequenza mensile di crisi convulsive (MCSF) >50% (clinicamente significative), >75%, 100% (liberi da crisi), i pazienti con eventi avversi gravi (SAE) e le interruzioni al trattamento. Risultati: Abbiamo osservato una percentuale più elevata di pazienti che hanno ottenuto riduzioni della MCSF >50%, >75% e 100% nel gruppo con stiripentolo 50mg/kg/die rispetto a fenfluramina 0,7mg/kg/die: differenza assoluta di rischio 1%(p=0,93), 6%(p=0,59) e 26%(p<0,01), rispettivamente. Lo stiripentolo è stato superiore (p<0,05) a tutti i regimi di dosaggio di cannabidiolo (10-20 mg/kg/die; +/-clobazam). Abbiamo rilevato percentuali inferiori di SAE e interruzioni al trattamento nei pazienti trattati con stiripentolo rispetto a fenfluramina: RD assoluta -8%(p=0,48), -18%(p=0,04) e analogamente rispetto ai regimi di cannabidiolo (20mg/kg/die; +/-clobazam)(p<0,05). Conclusioni: Le meta-analisi congiunte indicano che lo stiripentolo, come terapia aggiuntiva di prima linea nella DS, è efficace almeno quanto la fenfluramina e più efficace del cannabidiolo nel ridurre le crisi convulsive, senza rischi maggiori di SAE o di interruzioni dovute ad AE. I riferimenti di questi studi con Stiripentolo (STICLO France/Italia) sono stati pubblicati nel 2000 e 2002, pertanto questo studio risente dei limiti connessi alla comparazione di trial effettuati a considerevole distanza di tempo.

Bibliografia

1. *STICLO FRANCE, Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial, Chiron et al., The Lancet 2000.*
2. *Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Lagae et al., The Lancet, 2019.*
3. *Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome, Devinsky et al., The New England Journal of Medicine, 2017.*

Un caso di Epilessia Parziale Continua (EPC) correlata a iperglicemia non-chetotica (NKH)

D. Liviello¹, F. Dono¹, S. Consoli¹, G. Evangelista¹, C. Corniello¹, D. De Angelis¹, S. Cipollone¹, M. Onofri¹, F. Anzellotti¹, S. Sensi^{1,2,3}

1 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara

2 Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara

3 Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine

L'epilessia parziale continua (EPC) rappresenta una rara forma di stato epilettico focale motorio caratterizzato da contrazioni muscolari cloniche ripetitive, solitamente aritmiche, che si protraggono per un minimo di un'ora e si ripetono ad intervalli non superiori a dieci secondi. Le malattie mitocondriali e l'iperglicemia non-chetotica rappresentano le condizioni che maggiormente causano l'EPC, sebbene talvolta anche cause vascolari, immuno-mediate, tossico-metaboliche o neoplastiche possano provocarla.

Illustriamo il caso di una donna di 73 anni, ricoverata in seguito all'insorgenza di clonie dell'arto superiore sinistro, protratte da oltre un'ora. Durante il ricovero la paziente è stata sottoposta a registrazioni EEG a 21 canali, RM encefalo, puntura lombare ed esami ematici.

Nel sospetto di stato epilettico focale motorio, veniva effettuata registrazione EEG che evidenziava anomalie ritmiche reclutanti nelle derivazioni temporo-parietali di destra, per cui veniva somministrata terapia con Lorazepam 4 mg con parziale beneficio. Veniva pertanto inserita terapia anticomiziale con Levetiracetam 3000 mg/die e Lacosamide 400 mg/die con completa risoluzione della sintomatologia clinica. Agli esami ematici, si riscontrava marcato rialzo dei valori glicemici (827 mg/dL), mentre l'esame liquorale risultava nella norma. Due giorni dopo, la paziente sviluppava mioclono propriospinale emidiaframmatico sinistro, per cui effettuava registrazione EEG (nella norma) e RMN encefalo che evidenziava un'area di ipointensità in T2/FLAIR a livello della scissura centrale destra. Le miocloniche diaframmatiche sono progressivamente migliorate in seguito alla terapia con Clonazepam 2 mg/die.

Questo caso illustra un raro episodio di EPC causato da un'alterazione metabolica frequente, che è facilmente rettificabile se diagnosticata correttamente.

Bibliografia

- 1. Mameniškienė R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: A review. Seizure. 2017; 44:74-80. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.010*
- 2. Brigo F, Vogrig A, Bratti A, Tavernelli V, Nardone R, Trinka E. Probable dysimmune epilepsy partialis continua manifesting as epileptic moving toes syndrome: electroclinical features of a challenging case. Epileptic Disord. 2018;20(4):301-312. doi:10.1684/epd.2018.0983*
- 3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56(10):1515-1523. doi: 10.1111/epi.13121*

La transizione della cura in epilessia: esperienza presso il Centro Epilessia del Policlinico Tor Vergata

S. Maio¹, L. Veronese², C. Cerminara³, C. Galasso³, V. Di Micco³, C. Termine³, A. Giacomoni³, C. Calvello², F. Izzì¹, F. Placidi^{1,2}, A. Castelli¹, A. Pagano¹, L. Mazzone³, N.B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

1 Centro Epilessia, UOC Neurologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma

2 Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

3 UOC Neuropsichiatria Infantile, Policlinico di Tor Vergata, Roma

Il passaggio dall'età infantile a quella adulta rappresenta una delle fasi più delicate nella gestione di una patologia cronica come l'epilessia. La Transizione è il passaggio programmato da un sistema di cure centrato sul bambino ad uno orientato sull'adulto. Una buona gestione di questo periodo è fondamentale per sviluppare e mantenere la fiducia del paziente con epilessia.

È in quest'ottica che il centro Epilessia del Policlinico Tor Vergata ha dato vita a un ambulatorio dedicato alla Transition che prevede una rivalutazione del percorso diagnostico-terapeutico del paziente da parte della Neuropsichiatria Infantile e della Neurologia che lo prenderà in carico.

I pazienti valutati in questa nuova esperienza sono 9, 3 ragazzi e 6 ragazze, tra i 19 e i 25 anni. Di questi, 3 pazienti affetti da Sclerosi Tuberosa, patologia che rappresenta un esempio esplicativo di come le esigenze cliniche cambino con l'età adulta. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita congiunta presso l'ambulatorio della Neurologia, in presenza della specialista della Neuropsichiatria Infantile che aveva seguito i pazienti fino a quel momento ed in tale occasione sono stati rivalutati anche per la diagnosi e per il trattamento.

In considerazione dell'esigenza di impostare percorsi dedicati, che fungano da ponte per facilitare il passaggio della cura dall'ambito neuropsichiatrico-infantile a quello della neurologia dell'adulto, in questa esperienza clinica raccontiamo l'impostazione di un ambulatorio dedicato alla Transition in epilessia, che si basa sulla collaborazione tra gli specialisti per assicurare i pazienti in questo cambiamento di setting della cura.

Bibliografia

- 1. Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H, Desquerre I, Dulac O, Granata T, Hirsch E, Navarro V, Ouss L, Pearl PL, Schmidt D, Thiele E, Camfield PR, Camfield CS. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69:161-169.*
- 2. Camfield P, Camfield C, Busiah K, Cohen D, Pack A, Nabbout R. The transition from pediatric to adult care for youth with epilepsy: Basic biological, sociological, and psychological issues. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69:170-176.*
- 3. Chiron C, An I. Pharmacology aspect during transition and at transfer in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Aug;55 Suppl 3:8-11.*

Alterazioni cognitive precoci nella Malattia di Lafora: studio di 3 casi

S. Mazzone¹, M. Tappatà², E. Pasini², L. Volpi², P. Riguzzi², F. Bisulli³, R. Michelucci²

1 IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

2 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neurologia, Bologna

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

La Malattia di Lafora (ML) è una rara forma di Epilessia Mioclonica Progressiva ad esordio giovanile, che si manifesta con crisi tonico-cloniche bilaterali, assenze e mioclonie, seguite da declino cognitivo. Non esistono tuttavia in letteratura studi che qualifichino e quantifichino tale compromissione intellettiva, in particolare nelle fasi più precoci di malattia. Studi passati riportano un maggiore coinvolgimento delle funzioni visuo-prassiche e di memoria. Riportiamo ora lo studio neuropsicologico di 3 pazienti affetti da ML studiati in modo longitudinale fin dalle fasi iniziali di malattia, allorchè la funzione cognitiva globale è ancora nella norma.

Abbiamo somministrato un pannello neuropsicologico ad ampio spettro a distanza di 12 mesi a 3 pazienti adolescenti iscritti alla scuola superiore con buon rendimento. Tramite la valutazione neuropsicologica sono stati indagati: funzionamento intellettivo generale, funzioni esecutive, attentive, visuo-percettive e di memoria.

Nei casi esaminati, a fronte di buone competenze intellettive, le prime funzioni ad essere coinvolte sono risultate quelle attentivo-esecutive, in particolare per le variabili di attenzione sostenuta, inibizione e flessibilità cognitiva. Tali funzioni sono peggiorate gradualmente al follow-up, nonostante la resa scolastica e le attività quotidiane risultassero ancora adeguate. La nostra esperienza indica un coinvolgimento delle funzioni frontali nelle prime fasi della patologia, suggerendo la necessità in futuro di esplorare precocemente le funzioni attentivo-esecutive dei pazienti affetti da ML. Questo dato contribuirebbe a comprendere le correlazioni anatomo funzionali della malattia, valutare l'efficacia di future terapie, ma anche per iniziare precocemente training cognitivi mirati al potenziamento di tali funzioni.

Epilessia con crisi mioclono-atoniche associata a variante del gene NEXMIF.

A. Mingarelli¹, M. Mastrangelo², E. Parrini³, R. Guerrini³, C. Colonna¹, F. Raviglione¹

¹ UONPIA Ospedale di Rho – ASST Rhodense, Rho

² Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, IRCCS Policlinico San Donato

³ Clinica di Neurologia Pediatrica, Laboratorio di neurogenetica, AOU Meyer, Università degli Studi di Firenze

Descriviamo una paziente con epilessia generalizzata genetica con crisi mioclono-atoniche e ritardo psicomotorio lieve, con riscontro di variante patogenetica del gene NEXMIF.

Anamnesi familiare positiva per epilessia e CF. Nata con TC (per cause materne) dopo gravidanza normodecorsa. Non sofferenza perinatale. A 20 mesi ritardo dello sviluppo psicomotorio, impaccio-grossomotorio e ritardo del linguaggio espressivo. A 2 anni 9 mesi prime crisi febbrili apparentemente TCG. Nei 7 mesi successivi altre crisi analoghe (in febbre e apiressia), talora precedute da caduta improvvisa e successiva fase convulsiva. Descritti isolati episodi in veglia, caratterizzati da alterazione del contatto con mioclonie palpebrali. EEG: anomalie generalizzate a tipo PO e PPO in sonno, in veglia registrate brevi assenze atipiche. Screening metabolico negativo. Crisi controllate dall'associazione con VPA e ETS. Ai test neuropsicologici riscontro di livello cognitivo borderline, disturbo del linguaggio e impaccio-grossomotorio. Effettuato pannello NGS geni epilessia con riscontro di una variante de novo del gene NEXMIF verosimilmente patogenetica (predetta generare un mRNA che va incontro a meccanismo di degradazione tipo NMD).

Difetti del gene NEXMIF sono associati a ritardo mentale X-linked, disturbo dello spettro autistico ed encefalopatia epilettica e dello sviluppo, spesso farmaco-resistente. I maschi tendono ad essere più gravemente affetti mentre le femmine possono risultare asintomatiche o presentare fenotipo variabile. Lo spettro elettroclinico varia da quadri di encefalopatia epilettica e di sviluppo a quadri di epilessia generalizzata con crisi mioclono-atoniche e/o assenze con mioclonie palpebrali. Nel nostro caso il disturbo del neurosviluppo è modesto e l'epilessia è controllata.

Bibliografia

1. *NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns.* doi: 10.1186/s13052-021-01051-2 *Riferimenti. Stamberger et al. Genet Med 2021 Feb;23(2):363-373.*

Epilessia focale farmaco-resistente trattata chirurgicamente in bambina con farmaco-allergia e ganglioglioma di basso grado plurilobare

C. Monaco¹, M. Quintiliani¹, E. Dante¹, M. Martucci², F. Bianchi³, L. Massimi³, G. Tamburrini³, F. Fuggetta¹, A. Meloni¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, D.I. Battaglia¹

1 UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

2 UOC di Radiologia, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

3 UOC di Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

I tumori cerebrali rappresentano la seconda eziologia più frequente nei pazienti con esordio di crisi focali prima dei 18 anni, sottoposti a chirurgia dell'epilessia¹. Il ganglioglioma di basso grado, con la composizione bifasica di cellule gliali e neuronali, rappresenta l'istotipo più comune. In alcuni pazienti le crisi persistono nonostante l'intervento chirurgico con impatto sulle capacità cognitive e sulla qualità di vita.²

Descriviamo il caso di una bambina di 8 anni con esordio delle crisi a 4 anni caratterizzate da sensazione epigastrica ascendente, ipomobilità dell'emisoma di sinistra, clonie periorali e restrizione del contatto. Si riscontrava lesione tumorale temporo-parietale destra superficiale e profonda, asportata parzialmente a 4,2 anni. L'istologia confermava la natura neuroepiteliale di basso grado. Si osservava riduzione della frequenza delle crisi con successiva ripresa; si effettuavano diversi trial farmacologici interrotti per reazioni allergiche. Si impostava terapia con Acido Valproico, Topiramato e Clobazam, con scarso beneficio e deterioramento cognitivo; assenti deficit motori. Per tale motivo, si intraprendeva iter per il trattamento chirurgico delle crisi. Lo studio prechirurgico non invasivo orientava verso un'ipotesi di zona epilettogena a livello temporo-insulare destro. La Stereo-EEG confermava zona epilettogena a livello di insula, opercolo frontale e giro temporale medio destro. Seguiva successivo intervento guidato da EcoG, in assenza di complicanze. La paziente non ha mostrato crisi nei successivi 13 mesi, mantenendo in terapia Topiramato e Clobazam.

Il caso è di interesse per la valutazione delle indicazioni e dei benefici della chirurgia dell'epilessia in caso di tumore cerebrale plurilobare non totalmente asportabile.

Bibliografia

- 1. Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. Acta Neuropathol Commun. 2020 Mar 9;8(1):27. doi: 10.1186/s40478-020-00904-x. PMID: 32151273; PMCID: PMC7063704.*
- 2. Ko A, Kim SH, Kim SH, Park EK, Shim KW, Kang HC, Kim DS, Kim HD, Lee JS. Epilepsy Surgery for Children with Low-Grade Epilepsy-Associated Tumors: Factors Associated with Seizure Recurrence and Cognitive Function. Pediatr Neurol. 2019 Feb; 91:50-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.008. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30477743.*

Sviluppo di una scala multidimensionale DAND per soggetti affetti da Sindrome di Dravet

F. Offredi¹, B. Hamel², I. Brambilla³, D. Breuillard⁴, N. Chemaly⁵, B. Dalla Bernardina⁶, T. Lo Barco⁶, N. Rima⁴, L. Ouss⁸, A. Toraldo⁹, F. Darra⁷

1 Child Neuropsychiatry Unit AOUI, Verona

2 Reference Center for Rare Epilepsies, CreER, Hopital Necker-Enfants malades, APHP, Paris

3 Research Center for Pediatric Epilepsies, Dravet Italia Onlus, EpiCare, Verona

4 Reference Center for Rare Epilepsies, CreER, Université de Paris, Institut Imagine (INSERM UMR 1163), Hopital Necker-Enfants malades, APHP, Paris,

5 Reference Center for Rare Epilepsies, CreER, Department of Pediatric Neurology, Hôpital Necker - Enfants Malades, APHP, Paris

6 Research Center for Pediatric Epilepsies, Department of Surgical Sciences-Dentistry-Gynecology-Pediatrics, University of Verona, Verona

7 Child Neuropsychiatry, Department of Engineering for Innovation Medicine, University of Verona, Verona

8 Reference Center for Rare Epilepsies, CreER, Child Psychiatry Unit, Hopital Necker-Enfants malades, APHP, Paris

9 Department of Brain and Behaviours Science, Pavia University, Pavia

La Sindrome di Dravet (DS) è una encefalopatia dello sviluppo ed epilettica (DEE) ad esordio nel primo anno di vita, caratterizzata dalla comparsa di disabilità intellettiva, disturbi comportamentali, motori, deficit delle funzioni adattive. Le valutazioni neuropsicologiche risultano spesso difficili. Abbiamo pertanto sviluppato uno strumento ecologico, olistico e multiassiale, (DAND) basato sull'intervista ai caregiver con lo scopo di individuare modificazioni clinicamente rilevanti. Lo studio nasce su sollecitazione di due associazioni ed è il risultato di un lavoro di collaborazione tra due centri specializzati in epilessie rare e complesse. Il team include neuropsichiatri infantili e psicologhe con esperienza di ameno dieci anni su soggetti con DS. Lo strumento, applicabile dai 3 anni, è organizzato in 9 domini (funzione motoria globale, competenza fino-motoria, alimentazione, interazione sociale, comunicazione/linguaggio, autonomia personale, funzioni primarie, memoria e apprendimento, difficoltà comportamentali/emotive); per la validazione della scala, sono stati somministrati VABS-II, CBCL, CARS-T, BRIEF/-P, SDSC. Abbiamo incluso 70 pazienti dal gennaio 2021 al gennaio 2023. L'età media della coorte è 12.8 anni (range 3-34 anni). L'intervista DAND dura in media 35 minuti (range 15-60 minuti). Sono state somministrate in presenza (68%), televisita (26%), o entrambe (6%). Abbiamo elaborato una scala di valutazione globale (DAND) dei pazienti con DS che permette un monitoraggio di tutte le variazioni sia della linea evolutiva delle abilità che di quegli aspetti di modulazione comportamentale e neuropsicologica che risultano influenzabili dall'andamento della patologia e da altre variabili quali per esempio i trattamenti farmacologici.

Bibliografia

- 1. Multicenter prospective longitudinal study in 34 patients with Dravet syndrome: Neuropsychological development in the first six years of life. Battaglia D, Chieffo D, Lucibello S, Marini C, Sibilina V, Mei D, Darra F, Offredi F, Fontana E, Specchio N, Cappelletti S, Granata T, Ragona F, Patrini M, Baglietto MG, Prato G, Ferrari A, Vigevano F, Mercuri E, Bernardina BD, Guerrini R, Dravet C, Guzzetta F. Brain Dev. 2021 Mar;43(3):419-430. doi: 10.1016/j.braindev.2020.10.004. Epub 2021 Jan 18*
- 2. SCN2A-Developmental and Epileptic Encephalopathies: Challenges to trial-readiness for non-seizure outcomes. Berg AT, Palac H, Wilkening G, Zelko F, Schust Meyer L. Epilepsia. 2021 Jan;62(1):258-268. doi: 10.1111/epi.16750. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236786*
- 3. Adaptive behaviour in adolescents and adults with Dravet syndrome. Lo Barco T, Offredi F, Castino E, Protetti J, Cossu A, Fiorini E, Fontana E, Cantalupo G, Dalla Bernardina B, Darra F. Dev Med Child Neurol. 2022 Oct 31. doi: 10.1111/dmcn.15448. Online ahead of print. PMID: 36316303*

Epilessia focale dell'infanzia con semeiologia variabile nel tempo dovuta a mutazione gene PRRT2

L. Parmeggiani, E. Boni, F. Manzoni, E. Pavlidis, S. Pellegrin, M. Salandin

Servizio di Neurologia e Neuroriabilitazione dell'Età Evolutiva – Ospedale di Bolzano, Bolzano

Ragazza di 13 anni nata a termine da fecondazione assistita. Non sofferenza perinatale e sviluppo posturo-motorio regolare. Familiarità per convulsioni febbrili sul ramo paterno. Esordio dell'epilessia a 5 mesi con crisi focali (arresto psicomotorio, irrigidimento assiale, rossore al volto e spesso secondaria generalizzazione) sia isolate sia in cluster [2-3 episodi in una giornata]. EEG: normale attività di fondo rare anomalie parossistiche temporali sinistre. RMN encefalo normale. Non risposta al levetiracetam, ma controllo con carbamazepina dagli 8 mesi. Terapia mantenuta fino ai 22 mesi poi sospesa. A 27 mesi dopo trauma accidentale - caduta da circa 2 metri accidentalmente senza trauma cranico - recidiva di crisi questa volta a semeiologia occipitale (capo ed occhi a dx secondaria generalizzazione) - EEG anomalie occipitali dx di aspetto funzionale. Terapia con acido valproico dai 32 mesi ai 6 anni con controllo delle crisi. Dopo 5 mesi dalla sospensione della terapia, recidiva di crisi GTC in sonno. EEG: anomalie rolandiche ed occipitali. Nuovamente in terapia con acido valproico dai 6 aa 7 m con controllo delle crisi fino ai 9 anni. RMN encefalo (2017) normale. Sviluppo cognitivo regolare. Segnalati problemi di apprendimento. Effettuato pannello NGS per epilessia con riscontro mutazione eterozigote de novo nel gene PRRT2 (c.649dupC). Mutazioni del gene sono associate a convulsioni infantili familiari benigne con trasmissione autosomia dominante ed a discinesia parossistica chinesigenica. E' riportato un singolo caso di epilessia rolandica associato a mutazione di PRRT2 ma nessun caso di epilessia occipitale, né un quadro con semeiologia variabile nel tempo.

Bibliografia

1. *Toritsu H, Watanabe K, Shimojima K, et al. Girl with a PRRT2 mutation and infantile focal epilepsy with bilateral spikes. Brain & Dev 2014; 342-5.*
2. *Lee J, Ok Kim Y, Lim BC, Lee J. PRRT2-positive self-limited infantile epilepsy: initial seizure characteristics and response to sodium channel blockers. Epilepsia Open 2023; 00:1-8.*
3. *Landolfi A, Barone P, Erro R, The spectrum of PRRT2-associated disorders: update on clinical features and pathophysiology. Front Neurol 2021; 12: 629747.*

Efficacia del perampanel in add-on nell'epilessia focale e generalizzata in età evolutiva in comorbidità con emicrania

G.M.G. Pastorino, S. Aiello, G. Coppola, F.F. Operto

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Università degli Studi di Salerno

L'emicrania è una comorbidità comune nei soggetti con epilessia. Diversi studi suggeriscono che emicrania ed epilessia condividano meccanismi fisiopatologici comuni, per cui alcuni farmaci anticrisi sono stati considerati come trattamento per entrambe le condizioni. Il nostro studio mirava a valutare l'efficacia del perampanel sulle crisi epilettiche e sugli attacchi di emicrania in pazienti in età evolutiva, nonché la riduzione del ricorso a farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico dell'emicrania.

Il nostro studio osservazionale retrospettivo ha incluso soggetti pediatrici con epilessia focale e generalizzata e sintomi emicranici che hanno iniziato la terapia con Perampanel in add-on per un migliore controllo delle crisi. I genitori dei pazienti hanno compilato diario delle crisi epilettiche, diario degli attacchi emicranici, questionario per la valutazione dei sintomi di emicrania (MIDAS) e questionario per la qualità della vita (QoLCE) al baseline e dopo 3,6 e 9 mesi.

Di 48 pazienti che avevano assunto Perampanel sono stati inclusi 14 pazienti (età media=13 anni; 72% femmine) che presentavano una concomitante sintomatologia emicranica. Dopo 9 mesi 12 pazienti erano ancora in terapia con Perampanel. Il confronto tra le visite di follow-up e il baseline ha evidenziato una significativa riduzione delle crisi epilettiche, degli attacchi di emicrania e dell'uso mensile di farmaci antidolorifici (FANS/paracetamolo).

Nella nostra esperienza il Perampanel ha mostrato una buona efficacia nel ridurre sia le crisi epilettiche che gli attacchi di emicrania nei pazienti in età evolutiva. Sono necessari studi futuri con campioni più ampi al fine di confermare questi risultati.

Bibliografia

1. *Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. Headache. 2015 Mar;55(3):359-80. doi: 10.1111/head.12536. Riferimenti*
2. *De Simone R, Ranieri A, Marano E, Beneduce L, Ripa P, Bilo L, Meo R, Bonavita V. Migraine and epilepsy: clinical and pathophysiological relations. Neurol Sci. 2007 May;28 Suppl 2: S150-5. doi: 10.1007/s10072-007-0769-1.*
3. *Fernandes M, Dono F, Dainese F, Renna R, Consoli S, Gaspari C, Izzi F, Pagliuca M, Placidi F, Biagio Mercuri N, Liguori C. Perampanel may represent an effective treatment for the prevention of migraine comorbid with epilepsy. Epilepsy Behav. 2021 Dec; 125:108391. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108391.*

Follow up a 24 mesi di pazienti affetti da encefalopatia ipossico ischemica sottoposti a ipotermia terapeutica: outcome epilettologico e neurocognitivo

M.L. Gambardella¹, M. Picilli¹, G. Cicala¹, O. Ricca², M. Perulli¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, M. Quintiliani¹, I. Turrini¹, E. Pede¹, D. Romeo¹, P. Bergonzini², L. Lugli², D. Battaglia¹

1 Neuropsichiatria Infantile, UOS Diagnosi e cura delle epilessie farmacoresistenti, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS –Roma

2 Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

L'encefalopatia ipossico-ischemica (HIE) è la più importante causa di morte o di disabilità permanente nell'infanzia, e le sequele neurologiche correlate rappresentano una problematica rilevante nelle unità di terapia intensiva neonatale. Nonostante l'HIE sia un noto fattore di rischio per lo sviluppo di epilessia, pochi studi hanno valutato la correlazione tra fattori di rischio perinatali e lo sviluppo di epilessia. L'obiettivo di questo studio è la definizione dell'incidenza, delle caratteristiche elettro-cliniche e dei fattori di rischio per l'epilessia post-natale tra i neonati con HIE trattati con ipotermia (TH).

Sono stati inclusi tutti i neonati (159) sottoposti a ipotermia con almeno 2 anni di follow-up. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM encefalo entro i primi 30 giorni di vita. Sono stati valutati il pEEG, quando disponibile, effettuato prima (entro le 6 h di vita) e dopo l'ipotermia (tra 72 h di vita-10 giorni), la motilità spontanea attraverso i general movements e lo sviluppo mediante scala Griffith.

A 24 mesi, il 5.7% dei neonati ha sviluppato epilessia post-natale, l'incidenza saliva fino al 9.4% considerando l'insorgenza anche oltre i 24 mesi. Tra i fattori di rischio sono stati identificati l'encefalopatia, le pregresse crisi neonatali, l'obiettività neurologica riscontrata, e le lesioni evidenziate attraverso la risonanza magnetica, in particolare coinvolgenti i gangli della base e del talamo. Alterazioni più marcate all'EEG poligrafico (pEEG) registrato dopo 6 ore, o dopo l'ipotermia erano inoltre significativamente correlate con lo sviluppo di epilessia post-natale. Nei neonati con epilessia post-natale, le anomalie critiche erano di tipo focale e si presentavano in veglia e sonno. Lo studio conferma che pEEG precoce è il principale predittore di epilessia post-natale.

Bibliografia

- 1. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. JAMA Pediatr. 2015 Apr;169(4):397-403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269. PMID: 25685948.*
- 2. Jung DE, Ritacco DG, Nordli DR, Koh S, Venkatesan C. Early Anatomical Injury Patterns Predict Epilepsy in Head Cooled Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Pediatr Neurol. 2015 Aug;53(2):135-40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.009. Epub 2015 Apr 24. PMID: 26047693; PMCID: PMC4729358.*

Epilessia e pattern EEG nella sindrome di Vulto-van Silfhout-de Vries: descrizione di un caso clinico e review della letteratura

S. Pinghini¹, G. Milito², A. Molinaro¹, E. Crotti², E.M. Fazzi¹, L. Giordano²

¹ Dipartimento di scienze cliniche e sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Brescia

² Centro Regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza – ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

La sindrome Vulto-van Silfhout-de Vries è una rarissima condizione su base genetica (gene DEAF1) caratterizzata da epilessia, ritardo psicomotorio e anomalie comportamentali (comportamento autistico, aggressività, riso parossistico)^{1,2,3}. Viene descritto un caso pediatrico focalizzando l'attenzione sul tipo di epilessia e caratteristiche EEG con confronto con i dati in letteratura.

È stata effettuata una review riguardo i 29 casi riportati in letteratura per caratterizzarne i segni clinici e valutare incidenza, tipologia, età di insorgenza e risposta al trattamento delle crisi epilettiche. Non esistono dati riguardo il tracciato EEG.

Crisi epilettiche sono riportate in 15/29 pazienti in letteratura (51,7%), con insorgenza prima dei 5 anni d'età, prevalentemente di tipo generalizzato (tonico-cloniche o assenze) e trattate principalmente con Acido Valproico; 4 pazienti (26,7%) hanno epilessia farmacoresistente. Il nostro paziente, un maschio di 4 anni, ha presentato due crisi generalizzate tonico-cloniche in sonno a 3 anni d'età. L'EEG in sonno presenta scariche generalizzate di onde lente e polipunte e anomalie di organizzazione, non più presenti nei controlli successivi dopo introduzione di Acido Valproico. Dopo un anno, l'EEG mostra un miglioramento dell'organizzazione in assenza di anomalie epilettiche; non più riportate crisi.

In conclusione, la tipologia di crisi e l'età di insorgenza del nostro paziente sono compatibili con quanto riportato in letteratura, così come la risposta al trattamento con Acido Valproico, che ha determinato un miglioramento del tracciato EEG oltre che il controllo delle crisi. Il tracciato EEG del nostro studio, coerente con epilessia generalizzata, è il primo descritto nella sindrome.

Bibliografia

1. Nabais Sá MJ, Jensik PJ, McGee SR, Parker MJ, Lahiri N, McNeil EP, Kroes HY, Hagerman RJ, Harrison RE, Montgomery T, Splitt M, Palmer EE, Sachdev RK, Mefford HC, Scott AA, Martinez-Agosto JA, Lorenz R, Orenstein N, Berg JN, Amiel J, Heron D, Keren B, Cobben JM, Menke LA, Marco EJ, Graham JM Jr, Pierson TM, Karimiani EG, Maroofian R, Manzini MC, Cauley ES, Colombo R, Odent S, Dubourg C, Phornphutkul C, de Brouwer APM, de Vries BBA, Vulto-vanSilfhout AT. *De novo and biallelic DEAF1 variants cause a phenotypic spectrum. Genet Med. 2019 Sep;21(9):2059-2069. doi: 10.1038/s41436-019-0473-6. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30923367*.H. Caraballo, F. Darra, E. Fontana, R. Garcia, E. Monese, B. Dalla Bernardina, et al.; "Absence seizures in the first 3 years of life: an electroclinical study of 46 cases", *Epilepsia. 2011 Feb;52(2):393-400. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02926.x. PMID: 21269284.*
2. Bodunova N, Vorontsova M, Khatkov I, Baranova E, Bykova S, Degterev D, Litvinova M, Bilyalov A, Makarova M, Sagaydak O, Danishevich A. *A Unique Observation of a Patient with Vulto-van Silfhout-de Vries Syndrome. Diagnostics (Basel). 2022 Aug 4;12(8):1887. doi: 10.3390/diagnostics12081887. PMID: 36010237; PMCID: PMC9406734.*
3. Vulto-van Silfhout AT, Rajamanickam S, Jensik PJ, Vergult S, de Roker N, Newhall KJ, Raghavan R, Reardon SN, Jarrett K, McIntyre T, Bulinski J, Ownby SL, Huggenvik JJ, McKnight GS, Rose GM, Cai X, Willaert A, Zweier C, Endeles S, de Ligt J, van Bon BW, Lugtenberg D, de Vries PF, Veltman JA, van Bokhoven H, Brunner HG, Rauch A, de Brouwer AP, Carvill GL, Hoischen A, Mefford HC, Eichler EE, Vissers LE, Menten B, Collard MW, de Vries BB. *Mutations affecting the SAND domain of DEAF1 cause intellectual disability with severe speech impairment and behavioral problems. Am J Hum Genet. 2014 May 1;94(5):649-61. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.03.013. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24726472; PMCID: PMC4067565.*

Caratteristiche elettrocliniche ed outcome di pazienti con esordio di epilessia nel primo anno di vita: dati preliminari di un'ampia coorte pediatrica

L.M. Piscitello¹, M. Conti¹, M. Mercier¹, M. Auconi², L. De Palma¹, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

¹ Unità di Neurologia clinica e sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Unità di Neurologia infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Universitario Tor Vergata di Roma

Analizzare dati clinici e neurofisiologici in bambini con esordio di epilessia nel primo anno di vita, per individuare possibili fattori predittivi di outcome.

Abbiamo retrospettivamente selezionato una serie continuativa di pazienti con video-EEG eseguito presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù tra il 2008 e il 2020, indipendentemente dal motivo della registrazione. Pazienti con epilessia dopo il primo anno/esame obiettivo neurologico (EON) anormale, in assenza di epilessia, non sono stati considerati nell'analisi. Sulla base dell'EON, della diagnosi di epilessia e della tipologia di crisi all'esordio, abbiamo suddiviso il campione in studio in tre sottogruppi: pazienti con epilessia esordita nel primo anno con e senza spasmi e controlli sani. Dei pazienti con epilessia stiamo analizzando: età all'esordio/alla prima registrazione video-EEG, sesso, EON all'esordio/all'ultimo follow-up, tipo di crisi all'esordio, eziologia, durata follow-up, evoluzione neuropsicologica ed epilettologica. Del video-EEG all'esordio stiamo valutando: attività di background, presenza di anomalie epilettiformi e di crisi epilettiche, stato comportamentale ed eventuale terapia antiepilettica durante la registrazione.

3606 bambini hanno eseguito un video-EEG nel primo anno. 928/3606 (26%) [541 M e 387 F] hanno ricevuto diagnosi di epilessia nel primo anno. 221/928 hanno esordito con spasmi e 707/928 con altre tipologie di crisi. 506/3606 (14%) avevano EEG ed EON normali e nessuna diagnosi di epilessia. 2172 (60%) con esordio di epilessia dopo il primo anno, EON anormale, in assenza di epilessia, sono stati esclusi. L'età media al primo EEG era 5.89 ± 0.90 mesi.

Gli spasmi rappresentano il 24% delle epilessie ad esordio sotto il primo anno di vita.

Bibliografia

1. Stöðberg T, Tomson T, Anderlid BM, Andersson T, Henry O, Åmark P, Wedell A. Outcome at age 7 of epilepsy presenting in the first 2 years of life. A population-based study. *Epilepsia*. 2022 Aug; 63(8):2096-2107.
2. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013 Jun;22(5):333-44. doi: 10.1016/j.seizure.2013.02.002.
3. Maillard L, Jonas J, Boyer R, Frismand S, Mathey G, Vignal JP, Guillemin F, Maignan M, Vespignani H. One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure: predictive value of clinical classification and early EEG. *Neurophysiol Clin*. 2012 Dec;42(6):355-62.

La riabilitazione nella Sindrome di Dravet: risultati di una survey nazionale

C. Porto¹, C. Arpaia¹, M. Villa¹, V. Arcangeli¹, M. Perulli¹, M. Quintiliani¹, M. L. Gambardella¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, V. Zaghi², G. Canepa², S. Borroni², D. Chieffo¹, D. I. Battaglia¹

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Gruppo Famiglie Dravet Associazione ONLUS

Descrivere l'approccio riabilitativo utilizzato nei pazienti italiani con sindrome di Dravet (DS). Metodi: Sondaggio online anonimo, trasversale e retrospettivo, rivolto alle famiglie delle persone con SD condotto tra agosto e ottobre 2019. L'indagine è stata realizzata in collaborazione con "Gruppo Famiglie Dravet Associazione ONLUS". Tra le informazioni richieste: dati demografici, epilettologici e trattamento riabilitativo effettuato lungo il decorso della malattia ed al momento della survey. Sono state ottenute misure statistiche descrittive tramite lavorazione "Excel" dei dati resi anonimi.

Su 88 risposte, 52 erano complete. Quattordici pazienti erano di età compresa tra i 2-10 anni, 16 tra 11-14 anni; 12 tra 16-19 anni; 10 oltre 20 anni. Tutti i pazienti erano in trattamento con farmaci anti-crisi: l'80% con polifarmacoterapia e il 20% con monoterapia. Tutti i pazienti presentavano deficit cognitivi, il 94,2% problemi comportamentali, l'88,4% disturbi del linguaggio e l'82,6% disturbi motori. Al momento dell'indagine e lungo il decorso della malattia tutti i bambini di età inferiore a 11 anni effettuavano trattamento riabilitativo (neuropsicomotricità e logopedia); il 70% degli adolescenti, il 32% dei quali praticava terapia cognitivo-comportamentale e il 25% terapia occupazionale; mentre solo il 40% negli adulti effettuava fisioterapia. Il trattamento riabilitativo è effettuato da tutti i bambini in età preadolescenziale, ed in percentuale inferiore nelle età successive. L'insorgenza precoce di disturbi cognitivo-comportamentali e motori nei pazienti con SD suggerisce la necessità di un approccio mirato lungo l'intero l'arco della vita, al fine di migliorare l'outcome e la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Bibliografia

1. Adaptive behaviour in adolescents and adults with Dravet syndrome. Lo Barco T, Offredi F, Castino E, Proietti J, Cossu A, Fiorini E, Fontana E, Cantalupo G, Dalla Bernardina B, Darra F.
2. Domenica Battaglia, Daniela Ricci, Daniela Chieffo, Francesco Guzzetta, Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome, *Epilepsy Research*, Volume 120, 2016, Pages 91-97, ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.020>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121115300814>)
3. Nicole Villas, Mary Anne Meskis, Sue Goodliffe. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav.* 2017 Sep; 74:81-86. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.031

Studio preliminare sull'utilizzo del cannabidiolo in una popolazione pediatrica di pazienti con encefalopatie epilettiche e di sviluppo

R. Previtali^{1,2}, D. Marelli¹, G. Giudicatti³, E. Alfei⁴, B. Scelsa⁴, M. Lodi⁴, P. Veggiotti^{2,4}

1 Università degli Studi di Milano, Milano

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

3 Università degli Studi di Palermo, Palermo

4 Unità operativa di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei bambini Buzzi, Milano

L'efficacia del cannabidiolo (CBD) per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente e gli effetti su sonno e comportamento sono stati dimostrati da diversi studi. In questo studio retrospettivo, analizziamo gli effetti terapeutici del CBD in una coorte di pazienti con epilessia farmacoresistente nel contesto di encefalopatie epilettiche e di sviluppo a differente eziologia.

È stata eseguita una raccolta retrospettiva di dati clinici ed EEG di 21 pazienti seguiti presso il reparto di Neurologia Pediatria dell'Ospedale Buzzi (Milano). La coorte è stata acquisita in un periodo di quattro anni, con un follow-up massimo di due anni. La popolazione di studio era caratterizzata da pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut, ad eccezione di un caso con sindrome di Dravet. La diagnosi eziologica era nota in 10 casi. Il CBD è stato somministrato in add-on a svariati profili di politerapia, con una dose media compresa tra 10 e 15 mg/kg/die. Sono state somministrate retrospettivamente scale per valutare il miglioramento globale, le autonomie e la qualità del sonno.

È stata registrata una riduzione significativa della frequenza critica nel 40% dei casi. Un paziente ha presentato drop out per eventi avversi, due pazienti sono deceduti per complicanze della malattia di base. Attraverso la somministrazione retrospettiva delle scale è stato valutato il miglioramento delle autonomie e della qualità del sonno. Inoltre, sono state studiate le correlazioni con le modifiche dei pattern elettroencefalografici in sonno.

Nel nostro studio riportiamo dati preliminari sull'effetto del CBD nel modificare outcomes secondari oltre al controllo delle crisi.

Bibliografia

1. Kühne F, Becker LL, Bast T, et al. Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study. *Epilepsia Open*. 2023 Jan 24.
2. Devinsky O, Patel AD, et al. Trial of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1888-97
3. Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, et al. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. *Biomedicines*. 2022 Jul 13;10(7):1685.

Outcome cognitivo nella chirurgia dell'epilessia precoce

C. Quintavalle¹, S. Cappelletti¹, L. de Palma¹, M. Mercier¹, C. Correale¹, C. Falamesca², C. Pepi¹, A. De Benedictis³, C.E. Marras⁴, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

1 UOC Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

2 UO Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

3 UOS Neurochirurgia Funzionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

4 UOC di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La chirurgia resettiva dell'epilessia è un trattamento efficace, sia per il controllo delle crisi che per la protezione delle funzioni cognitive. Lo scopo del presente studio è quello di descrivere le caratteristiche cliniche e le traiettorie cognitive di un gruppo di pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia resettiva entro 5 anni di età e di indagare l'associazione tra variabili cliniche ed outcome cognitivo.

Il nostro campione comprende 27 pazienti. Abbiamo eseguito una valutazione del Quoziente di Sviluppo (DQ) utilizzando le scale Griffiths e/o del Quoziente Intellettivo (QI) utilizzando le scale Wechsler, sia prima (To) che dopo l'intervento (T1) definendo come significativo il cambiamento di ± 10 punti. Sono stati formati due gruppi in base all'outcome cognitivo: Gruppo che peggiora (Gruppo W) e Gruppo che non peggiora (Gruppo NW).

All'ultimo follow-up cognitivo, 18 pazienti (67%) presentavano un miglioramento o una stabilità della traiettoria cognitiva (gruppo NW), mentre 9 pazienti (33%) mostravano un rischio complessivo di regressione (gruppo W). I pazienti del gruppo W avevano un punteggio totale DQ/IQ preoperatorio più alto (mediana= 108) e un intervallo più ampio tra i punteggi preoperatori e postoperatori (mediana= -19). Le variabili cliniche non mostrano correlazioni statisticamente significative al miglioramento o al peggioramento cognitivo.

Coerentemente con la letteratura, i nostri risultati mostrano che la maggior parte dei pazienti migliora o mantiene stabili i domini cognitivi. Sono necessari ulteriori studi per valutare i risultati cognitivi nel contesto delle comorbidità e dei più ampi disturbi del neurosviluppo, nonché i test cognitivi più appropriati per la valutazione.

Bibliografia

1. Freitag, H., & Tuxhorn, I. (2005). Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*, 46(4), 561-567.
2. Shurtleff, H. A., Barry, D., Firman, T., Warner, M. H., Aguilar-Estrada, R. L., Saneto, R. P., Ojemann, J. G. (2015). Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 16(4), 383-392.

“Eating epilepsy” in sindrome CHARGE: descrizione di un caso.

F. Raviglione, M. Totaro, A. Mingarelli

UONPIA Ospedale di Rho – ASST Rhodense, Rho

Descrizione elettroclinica di un paziente affetto da sindrome CHARGE con epilessia temporale caratterizzata da crisi riflesse al pasto (eating epilepsy).

Paziente con diagnosi clinica di sindrome CHARGE caratterizzata dalla presenza di dismorfismi facciali tipici, coloboma oculare, cardiopatia congenita, ipoacusia, difficoltà di alimentazione/RGE, grave ritardo psicomotorio e tetraparesi spastica. Alla RMN encefalo quadro malformativo diffuso (cisterna cerebello-midollare e spazi liquorali ampi, riduzione volumetrica del ponte, dismorfismo dei ventricoli laterali, quadro dismorfico della fossa cranica posteriore e del corpo calloso). Nei primi 3 anni di vita il paziente ha presentato crisi focali caratterizzate clinicamente da apnea e cianosi, in buon controllo farmacologico per molti anni (LEV, CZP). A 17 anni, ricomparsa di crisi in esclusivamente concomitanza con i pasti caratterizzate da apnea con cianosi, rallentamento motorio, fine tremore, sonnolenza post critica. Documentati alla Video-EEG gli episodi critici durante il pasto, con correlato di crisi focali temporali. Le crisi sono risultate resistenti al trattamento farmacologico. Il paziente è deceduto all'età di 19 anni (probabile SUDEP).

L'“Eating epilepsy” è una rara forma di epilessia riflessa caratterizzata dalla ricorrenza di crisi provocate durante il pasto. Viene descritta in associazione a quadri eziologici di tipo genetico-sindromico (es. Sindrome di Rett, Duplicazione MECP2, mutazioni SYNGAP1, etc) e/o quadri malformativi cerebrali (polimicrogiria, malformazioni temporali o delle regioni perisilviane, etc). Descriviamo il fenotipo elettroclinico in un paziente in sindrome CHARGE.

Bibliografia

1. *Symptomatic eating epilepsy: two novel pediatric patients and review of literature.* Vercellino F, Siri L, Brisca G, Scala M, Riva A, Severino M, Striano P. *Ital J Pediatr.* 2021 Jun 12;47(1):137. doi: 10.1186/s13052-021-01051-2Riferimenti
2. *Seizures triggered by eating - A rare form of reflex epilepsy: A systematic review.* Girges C, Vijjaratnam N, Wirth T, Tjoakarfa C, Idaszak J, Seneviratne U. *Seizure.* 2020 Dec; 83:21-31. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.013. Epub 2020 Sep 23.

Forme atipiche di Epilessie apparentemente Generalizzate Idiopatiche

M.L. Ricci, S. Balestrini, C. Barba, R. Guerrini

Centro Eccellenza Neuroscienze, Meyer's Children Hospital, IRCCS, Firenze

Una diagnosi di Epilessia Generalizzata Idiopatica (IGE) si basa su specifiche caratteristiche cliniche (crisi generalizzate e normale livello cognitivo), ed elettroencefalografiche, quali normale attività di fondo, anomalie critiche ed intercritiche generalizzate, normale organizzazione del sonno¹.

All'interno di questa categoria esistono tuttavia fenotipi con caratteristiche atipiche, suggerendo la possibilità di ampliare lo spettro di tale categoria nosologica.

Descriviamo sei pazienti con forme di Epilessia Generalizzata Idiopatica ad esordio giovanile, di cui abbiamo studiato i dati elettroencefalografici e neuroradiologici, il profilo cognitivo, la risposta alla terapia.

L'epilessia delle nostre pazienti è caratterizzata da crisi tonico-cloniche generalizzate, mioclonie distali ed assiali, assenze atipiche, crisi toniche. Gli episodi critici hanno mostrato scarsa risposta a diversi farmaci antiepilettici, in particolare al levetiracetam, anche in molteplici associazioni, ed in alcune pazienti si sono manifestati con un peculiare pattern catameniale.

Il quoziente intellettivo è risultato variabile, da normale a borderline.

Dalle registrazioni elettroencefalografiche sono emersi elementi atipici, quali un'attività di fondo lenta ed irregolare, frequenti anomalie parossistiche in sonno (fino a configurare un quadro Lennox-like) ed anomalie con una chiara localizzazione focale in veglia. Gli accertamenti di risonanza magnetica cerebrale e genetico-molecolari non hanno rivelato elementi eziologici.

Tali quadri clinici rappresentano un fenotipo intermedio tra le Epilessie Generalizzate Idiopatiche e le Encefalopatie Epiletiche, privo di un inquadramento nosologico nell'attuale sistema classificativo e di una base genetica nota.

Riteniamo pertanto utile identificare dei criteri che definiscano i confini tra queste forme ed approfondire il substrato eziologico, probabilmente su base poligenica².

Bibliografia

1. *Guerrini R, Marini C, Barba C. Generalized epilepsies. Handb Clin Neurol. 2019; 161:3-15.*
2. *A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals. Am J Hum Genet. 2019 Aug 1;105(2):267-282.*

Tailored therapy in un paziente pediatrico con Sindrome di Dravet: effetto del cannabidiolo purificato sul controllo delle crisi autoindotte e sulla disregolazione comportamentale

L. Rinaldi¹, F. Offredi^{1,2}, A. Cossu^{1,2}, C. Colella¹, E. Pegorer¹, G. Carlan¹, F. Darra^{1,2}

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona – Verona
CREP – Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica – Verona

La sindrome di Dravet (DS) è un'encefalopatia epilettica su base genetica ad esordio nel primo anno di vita, caratterizzata da epilessia refrattaria con crisi polimorfe, ritardo dello sviluppo e compromissione motoria di grado variabile ed associata a disturbi del comportamento o tratti autistici. Recentemente è stato approvato l'uso di Cannabidiolo (CBD) purificato per il trattamento di forme di epilessia farmaco-resistenti nel contesto di encefalopatie epilettiche quali Sindrome di Dravet (DS), Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) e Sclerosi Tuberosa.

Descriviamo il caso di un bambino di 5 anni affetto da sindrome di Dravet (mutazione de novo non sense c.2134C>T, p.Arg 712 Stop del gene SCN1A) esordita all'età di 4 mesi e 22 giorni. Il paziente presenta crisi toniche vibratorie e tonico-cloniche, crisi focali, progressivo impairment cognitivo e disturbo del comportamento caratterizzato da iperattività e oppositività; a partire dai 3 anni, comparsa di episodi pluriquotidiani di assenze con mioclonie palpebrali e mioclonie massive indotte da ripetuti ammiccamenti. Abbiamo eseguito valutazione elettroclinica e testale integrate degli effetti dell'aggiunta di CBD purificato alla terapia di base con Acido Valproico (VPA), Clobazam (CLB), Stiripentolo (STP) quest'ultimo poi sostituito con Fenfluramina.

L'introduzione di CBD purificato avvenuta all'età di 3 anni e 6 mesi in associazione a Fenfluramina ha determinato una progressiva scomparsa delle crisi autoindotte a tipo mioclonico negativo ed inoltre un miglioramento del comportamento con incremento dei tempi attentivi.

Possiamo concludere che l'aggiunta di CBD, in associazione a Fenfluramina ha avuto un impatto favorevole sul controllo delle crisi e sulla qualità di vita del paziente.

Bibliografia

1. Darra, F., Battaglia, D., Dravet, C., Patrini, M., Offredi, F., Chieffo, D., Piazza, E., Fontana, E., Olivieri, G., Turrini, I., Dalla Bernardina, B., Granata, T., & Ragona, F. (2019). Dravet syndrome: Early electroclinical findings and long-term outcome in adolescents and adults. *Epilepsia*, 60(S3), S49–S58. <https://doi.org/10.1111/epi.16297>
2. Contin, Manuela et al. "Cannabidiol in Pharmacoresistant Epilepsy: Clinical Pharmacokinetic Data from an Expanded Access Program." *Frontiers in pharmacology* vol. 12 637801. 3 Mar. 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.637801
3. Specchio, Nicola et al. "Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study." *Epilepsia* vol. 61,11 (2020): 2405-2414. doi: 10.1111/epi.16690

Cannabidiolo nelle Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo: una possibile strategia terapeutica per l'epilessia e per i sintomi cognitivi, comportamentali e motori. Case Report

M. Rubino, C. Cuccurullo, A. Catone, E. Nicoletta, L. Bilo, A. Coppola

UOC Neurologia e centro per l'Epilessia. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

Il Cannabidiolo in forma purificata (CBD) è approvato nel trattamento dell'epilessia nelle sindromi di Lennox Gaustaut, Dravet, e nella Sclerosi Tuberosa. Inoltre ne è dimostrata l'efficacia anticonvulsivante in altre Encefalopatie Epilettiche e dello Sviluppo (DEE). Mancano invece sufficienti dati sull'utilizzo del CBD nel trattamento dei disturbi cognitivi, comportamentali e motori associati a queste condizioni. Descriviamo il caso di un paziente ed il suo beneficio clinico globale con l'introduzione del CBD.

M, 14 anni, affetto da DEE di nnd(WES in corso). A circa tre anni crisi clonica emisomica prolungata, da allora crisi pluriquotidiane plurifarmarmacoresistenti con regressione dello sviluppo psicomotorio: perdita del linguaggio all'esordio delle crisi, di deambulazione autonoma a sei anni. Concomitavano disturbo dello spettro autistico e scialorrea refrattaria a tossina botulinica. RM encefalo eseguite ai tre anni, progressiva atrofia emisferica sinistra. A tredici anni crisi pluriquotidiane(7-18sz/die), EEG con abbondantissima attività epilettiforme plurifocale. Abbiamo aggiunto in terapia CBD fino a dosaggio di 20mg/Kg/die controllando la risposta clinica (frequenza/gravità delle crisi, qualità di vita) ed elettroencefalografica a due-sei-nove-dodici mesi.

L'introduzione di CBD ha determinato scomparsa delle crisi diurne e ridotta gravità delle notturne (2-7/die, di pochi secondi). EEG attività epilettiforme meno continua, più confinata a livello centro-frontale destro. Si associava miglioramento del funzionamento globale: ricomparsa della deambulazione autonoma, delle interazioni attraverso contatto visivo e gesti-versi finalistici, scomparsa della sciallorea.

La risposta epilettologica del nostro paziente è in linea con la letteratura. Poniamo però attenzione sul significativo beneficio cognitivo/comportamentale e sull'attività di base. Pertanto riteniamo necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia del CBD nel trattamento di questi sintomi.

Bibliografia

1. *Lattanzi S., Trinka E., Striano P., (2021) Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs, 35, 265-281.*
2. *Marchesi F., Vari MS., Striano P., (2022) An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment Epilepsy. Cannabis and Cannabinoid Research, 7(2):199-206.*
3. *Kwai Cheung K., Mitchell D., Heussler H., (2021) Cannabidiol and Neurodevelopmental Disorders in Children. Front Psychiatry, 12:643442.*

Studio retrospettivo sulle comorbidità psichiatriche in pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia

L. Salimbene^{1,2}, C. Pepi¹, C. Galati³, I. Morandini^{1,2}, C. Falamesca¹, L. Ravà⁴, F. Vigevano¹, L. de Palma¹, L. Mazzone², N. Specchio¹

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

2 Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

3 Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Psicologia, Scienze dell'educazione e del movimento, Università di Palermo, Palermo

4 Istituto di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Nei bambini l'epilessia è una malattia frequente con un'incidenza stimata tra 33-82/100.000/anno¹. Nonostante l'ottimale farmacoterapia, il 20%-30% diventa farmaco-resistente². In questi pazienti la chirurgia può diventare un'opzione terapeutica, tuttavia predispone a maggiore rischio di sviluppare patologie psichiatriche nel post-operatorio, in particolare ansia e depressione.

Al fine di definire la prevalenza di ansia e depressione nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia abbiamo effettuato una revisione sistematica e metanalisi della letteratura; successivamente abbiamo condotto uno studio retrospettivo per stabilire prevalenza, espressione clinica e possibili fattori di rischio delle comorbidità psichiatriche in pazienti di età <18 anni sottoposti a chirurgia dell'epilessia presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù con follow-up maggiore a 12 mesi. È stato applicato un protocollo standardizzato con somministrazione di questionari sia al paziente (MASC2, CDI, TSCC, PHQ-9, GAD-7) che ai genitori (CBCL), unitamente a una intervista psichiatrica smistruata validata (K-SADS-PL).

Dalla metanalisi e revisione sistematica della letteratura emerge una prevalenza del 32% di ansia e 21% di depressione in pazienti epilettici sottoposti a chirurgia; per questi pazienti non sono presenti in letteratura dati sulla prevalenza del PTSD. Nei pazienti arruolati nel nostro studio retrospettivo emergono prevalenze pari a 16-24% di ansia, 5-10% di sintomi depressivi e 5-8% di PTSD.

La minor prevalenza emersa nel nostro campione è attribuibile in prima ipotesi alla popolazione in studio, costituita esclusivamente da pazienti pediatriche, oltre alla strutturata metodologia utilizzata. Il reclutamento retrospettivo è tuttora in corso per cui dati più approfonditi saranno illustrabili prossimamente.

Bibliografia

- 1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-123. doi:10.1684/epd.2015.0736*
- 2. West S, Nolan SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7). doi:10.1002/14651858.CD010541.pub2*

Ruolo di alfa-lattoalbumina ed acido butirrico in un caso di epilessia farmaco-resistente

V. Vinti¹, E. Mencaroni¹, A. Fattorusso¹, G.B. Dell'Isola¹, E. Tulli¹

Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Perugia e Azienda Ospedaliera di Perugia

Alterazioni del microbiota sono state riscontrate in pazienti epilettici. Un meccanismo alla base della disbiosi è la carenza di triptofano, precursore della serotonina. La supplementazione di alfa-lattoalbumina (1), ricca in triptofano, potrebbe avere ruolo anticonvulsivante stimolando la produzione di acido chinurenico, in grado di antagonizzare il recettore del glutammato NMDAR e del NPY (2).

L'acido butirrico in associazione potenzia l'effetto anticonvulsivante, favorendo il funzionamento della mucosa intestinale e il metabolismo dei precursori di triptofano e serotonina.

La sindrome di Rett, in particolare, è caratterizzata da specifiche alterazioni del microbiota: aumento di Erysipelotrichaceae, Clostridium spp., Sutterella spp. e Escherichia spp. Paziente di 8 anni con sindrome di Rett MECP2-relata, epilessia focale farmaco-resistente con EEG caratterizzati da disorganizzazione di fondo dell'attività bioelettrica e floride alterazioni parossistiche multifocali. Scarso controllo elettro-clinico nonostante terapia a dosaggio adeguato con Carbamazepina e successivamente sostituita con Acido Valproico e Clonazepam. Pertanto, in via sperimentale, veniva introdotto alimento a fini medici speciali (alfa-lattoalbumina e butirrico) con somministrazione biquotidiana per cicli di 3 mesi e successivo controllo clinico-laboratoristico trimestrale.

Durante il ciclo d'integrazione netta e costante riduzione delle crisi e miglioramento del quadro relazionale ed attentivo, associati a regressione dell'attività elettrica parossistica. In fase di sospensione ripresentazione di crisi pluriquotidiane, con tempestiva riduzione alla reintroduzione del prodotto.

L'associazione di alfa-lattoalbumina ed acido butirrico in add-on alla terapia antiepilettica ha determinato un oggettivo e significativo miglioramento elettro-clinico della paziente. Tale dato necessita di conferma da parte di studi clinici.

Bibliografia

1. Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. Applications for α -lactalbumin in human nutrition. *Nutr Rev.* 2018 Jun 1;76(6):444-460. doi: 10.1093/nutrit/nuy004. PMID: 29617841; PMCID: PMC593468
2. Cattaneo S, Verlengia G, Marino P, Simonato M, Bettegazzi B. NPY and Gene Therapy for Epilepsy: How, When, and Y. *Front Mol Neurosci.* 2021 Jan 22; 13:608001. doi: 10.3389/fnmol.2020.608001. PMID: 33551745; PMCID: PMC7862707.

Il ruolo delle funzioni esecutive e delle variabili legate all'epilessia sulla qualità della vita nei pazienti con epilessia autolimitantesi a parossismi centrotemporali (SeLECTS)

F. Operto¹, M. Celario^{2,3,+}, L. Pasca^{2,3,+}, S.M. Bova⁴, S. Grumi², S. Micheletti⁵, A. Papa⁶, C. Peruzzi⁷, D. Pruna⁸, F. Ragona^{9,+}, F. Raviglione¹⁰, A. Vignoli^{11,+}, Valentina De Giorgis^{2,3,+}, M.P. Zanaboni^{2,+}, EpilEpsyIt study group.

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

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

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

4 Milano UOC Neurologia Pediatrica - Ospedale dei bambini Buzzi, Milano

5 U.O. Neuropsichiatria dell'infanzia e adolescenza, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

6 Novara SCDO NPI Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della CARITA', Novara

7 NPI, IRCCS San Gerardo Monza

8 SSD Neurologia ed Epilettologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria San Michele ASL Cagliari

9 Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Istituto Neurologico Besta, Milano

10 NPI Asst Rhodense, Rho

11 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

+ Membri ERN-EpiCARE

La presenza dell'epilessia può interferire sul regolare sviluppo neurocognitivo e psico-sociale dei pazienti. Pochi studi hanno indagato l'influenza dei fattori clinici legati all'epilessia e delle funzioni esecutive (FE) sulla qualità della vita legata alla salute (HRQoL) nei pazienti con epilessia autolimitantesi a parossismi centrotemporali (SeLECTS). Obiettivi dello studio sono: indagare la HRQoL e determinare l'impatto delle FE e delle variabili legate all'epilessia sulla HRQoL nei pazienti con SeLECTS.

Studio multicentrico osservazionale. È stata valutata la HRQoL in 129 pazienti con diagnosi di SeLECTS. Sono state eseguite analisi di correlazione e di regressione per identificare i fattori predittivi della HRQoL.

I pazienti con SeLECTS mostrano dei punteggi nella fascia media di HRQoL, sebbene si osservi una fragilità nel funzionamento emotivo sperimentato dal bambino, con un basso accordo tra le percezioni relative alla HRQoL tra genitore e bambino. Le FE mostrano una correlazione significativa con i punteggi della HRQoL. Le variabili legate all'epilessia che influenzano la HRQoL sono: tempo intercorso dall'ultima crisi e durata della terapia farmacologica, inoltre i pazienti che non assumono il farmaco anticrisi (ASM) e che hanno una frequenza di crisi epilettiche minore hanno mostrato in media punteggi più alti di HRQoL.

I pazienti con SeLECTS ottengono dei punteggi medi di HRQoL. Le FE e i fattori legati all'epilessia risultano essere predittori nella percezione della HRQoL. In considerazione del fatto che non sempre sia possibile agire sulle variabili legate all'epilessia è possibile intervenire sulle variabili neuropsicologiche al fine di incrementare la HRQoL.

Bibliografia

1. Andelman F. Analysis of quality of life among adolescents with epilepsy. *Int J Adolesc Mental Health* 2000;12(Suppl. 1): S17-24

Poster

**EPILETTOLOGIA
SPERIMENTALE**

Il Microbiota intestinale nella Sindrome di Angelman

C. De Caro¹, R. Roberti¹, A. Pascarella², S. Gasparini², U. Aguglia², E. Ferlazzo², E. Russo¹

1 Department of Health Sciences, School of Medicine, University of Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro
2 Department of Medical and Surgical Sciences, "Magna Graecia" University of Catanzaro, Catanzaro

Durante gli ultimi decenni è stato sempre più studiato il ruolo del microbiota intestinale nei disturbi del sistema nervoso centrale¹, portando ad una maggiore comprensione dell'asse microbiota-intestino-cervello che coinvolge sistemi neurali, endocrini, metabolici e immunitari. Diverse sindromi epilettiche sono caratterizzate da neuroinfiammazione, alterazioni delle vie neuronali e disbiosi ma finora, non sono disponibili dati sul microbiota in pazienti affetti da Sindrome di Angelman (SA). SA è una rara malattia neurogenetica caratterizzata da disabilità intellettiva, assenza di linguaggio, disturbi del sonno, epilessia e problemi gastrointestinali². L'obiettivo di questo studio pilota è valutare se esistano differenze nella composizione del microbiota intestinale e variazione dei livelli degli acidi grassi a corta catena (SCFAs) in campioni fecali di pazienti affetti da SA e controlli sani.

Sono stati inclusi 11 pazienti (8 F, 3M) e 11 controlli sani (6F, 5M). Il microbiota intestinale è stato analizzato tramite analisi metagenomica del gene 16S rDNA mediante piattaforma Illumina, mentre gli SCFAs (acetato, propionato e butirato) sono stati quantificati tramite analisi gascromatografica.

Dati preliminari del nostro lavoro mostrano un'alterazione della composizione del microbiota intestinale dei pazienti affetti da SA rispetto ai controlli, con una significativa differenza della β diversità e una riduzione del rapporto Bacteroidetes/Firmicutes. Le concentrazioni di SCFAs sono risultate inferiori nei pazienti con SA.

Questi risultati preliminari sembrano avvalorare l'ipotesi che esista un collegamento tra SA e microbiota intestinale. L'analisi di un campione più ampio è necessaria per una maggiore comprensione del ruolo del microbiota intestinale nella SA.

Bibliografia

1. De Caro et al. Can we "seize" the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav* 2019
2. Ferlazzo E, et al. Dystonia in Angelman syndrome: a common, unrecognized clinical finding. *J Neurol*. 2021

Studio clinico, genetico e funzionale di due varianti in SCN1A associate ad epilessia in eterozigosi composta

A. Liantonio¹, G. Dinoi¹, G. Falcicchio², E. Conte¹, O. Palumbo³, M. Benvenuto³, P. Palumbo³, E. Di Muro³, M. Castori³, M. Pusch⁴, A. De Luca¹, M. Carella³, M. De Tommaso², A. La Neve², P. Imbrici¹

¹ Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

² Dipartimento DiBraiN, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

³ UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS-Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

⁴ Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biofisica, Genova

Diverse forme di epilessia e disturbi del neurosviluppo sono causati da varianti con perdita o guadagno di funzione nel gene SCN1A codificante per il canale del sodio Nav1.1. Tali varianti solitamente si trasmettono in modalità dominante o originano de novo (1). In rari casi è riportata ereditarietà autosomica recessiva (2). Abbiamo identificato due nuove varianti missenso in SCN1A in eterozigosi composta in due fratelli affetti da encefalopatia epilettica e dello sviluppo. La variante p.(His1393Gln) è di origine materna mentre la p.(Asn935Tyr) è paterna. Entrambi i genitori sono non affetti. Obiettivo di questo studio è la caratterizzazione funzionale dei canali Nav1.1p. (His1393Gln) e p. (Asn935Tyr) per verificare la patogenicità del genotipo identificato.

Canali Nav1.1 wild-type (WT) e mutati sono stati espressi in cellule HEK293 in diverse combinazioni per mimare le condizioni di genitori e figli. Le correnti di sodio sono state registrate con la tecnica del patch-clamp.

I canali Nav1.1p. (His1393Gln) e p. (Asn935Tyr) mostrano correnti di sodio rispettivamente lievemente ridotte e aumentate rispetto ai canali Nav1.1 WT. I canali WT+p. (Asn935Tyr) e WT+p.(His1393Gln) (genitori) presentano ampiezze di corrente paragonabili alla somma delle singole subunità espresse da sole, mentre i canali p.(His1393Gln)+p.(Asn935Tyr) (figli) mostrano correnti ridotte rispetto all'atteso, suggerendo una interazione tra subunità.

Le varianti p. (His1393Gln) e p.(Asn935Tyr) causano lievi cambiamenti in Nav1.1, non sufficienti a causare malattia nei genitori eterozigoti. Al contrario, quando presenti in combinazione nei figli, le due varianti causano una perdita di funzione del canale Nav1.1, che potrebbe ridurre la soglia per l'insorgenza di epilessia.

Bibliografia

1. Brunklaus et al., *Brain* 2022; doi: 10.1093/brain/awaco06
2. Moretti et al., *Eur J Ped Neurol* 2021; doi: 10.1016/j.ejpn.2021.05.018

Variante con perdita di funzione in SCN2A che causa encefalopatia epilettica ad esordio infantile precoce

A. Riva^{1,2}, L. Ferrera^{1,2}, M. Albini^{3,4}, A. Ludovico¹, G. Lombardo⁵, L. Morinelli^{3,4}, B. Sterlini^{3,4}, F. Madaia¹, G. Lesca⁷, R. Falsaperla^{5,6}, P. Striano^{2,8}, A. Corradi^{3,4}, F. Zara^{1,2}

1 Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

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

3 Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Genova, Genova

4 Dipartimento di Neuroscienze e Neurotecnologie, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

5 Unità di Terapia Intensiva Neonatale e Unità di accompagnamento neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Rodolico-San Marco", Ospedale San Marco, Università di Catania, Catania

6 Unità di Pediatria Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, "Rodolico-San Marco", Ospedale San Marco, Catania

7 Dipartimento di Genetica, Ospedale Universitario di Lione, Lione, Francia; Centro di ricerca in Neuroscienze, CNRS UMR5292, INSERM U1028, Lione, Francia; Claude Bernard Lyon I University, Lione

8 Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Varianti patogenetiche in SCN2A, codificante per il canale del sodio voltaggio dipendente NaV1.2, sono associate ad uno spettro fenotipico comprendente encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) e disabilità intellettiva/autismo senza epilessia [1]. Classicamente, le DEE ad esordio infantile precoce sono responsive ai sodio bloccanti, assumendo un guadagno di funzione del canale mutato [2]. Abbiamo valutato l'espressione e l'effetto funzionale di una variante patogenetica in SCN2A, correlandola col fenotipo elettroclinico dei pazienti.

La variante in SCN2A è stata identificata mediante NGS ed inserita mediante mutagenesi sito-specifica nel plasmide Pir cmv SCN2A. Le HEK293 trasfettate con WT o SCN2A mutato sono state colorate con anticorpo anti-PanNaV per l'immunofluorescenza o lisate per il Western blot. Per la caratterizzazione funzionale, le cellule sono state stimulate con pulsuri di potenziale costanti compresi tra -60 e +30 mV, $\Delta=10$ mV ($n \geq 12$ esperimenti). I pazienti sono stati fenotipizzati in dettaglio mediante raccolta dati dai clinici.

La mutazione SCN2A A1659V non influisce sull'espressione del canale. L'analisi quantitativa delle proprietà di attivazione di A1659V mostra uno spostamento di $V_{1/2}$ di circa 10 mV verso potenziali più negativi e una costante di tempo più lenta del canale WT. Dal punto di vista clinico, i pazienti (età media: 9 ± 6.2 DS) presentavano un fenotipo severo di DEE (età media esordio: 1.7 giorni) e peggioramento clinico con sodio-bloccanti.

Mutazioni con perdita di funzione in SCN2A possono causare un fenotipo grave, ad esordio precoce. La caratterizzazione funzionale può indirizzare precocemente gli interventi clinici ed espandere le correlazioni fenotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Wolff M., Brunklaus A., Zuberi S.M. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019 Dec;60 Suppl 3:S59-S67.
2. Wolff M., Johannesen K.M., Hedrich U.B.S, Masnada S., et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017 May 1;140(5):1316-1336.

Studio della coerenza di fase occipito-centrale dei potenziali evocati visivi steady-state nelle epilessie fotosensibili: dati preliminari

G. Strigaro¹, F. Turco², A. Benedetto³, E. Bonanni², R. Cantello¹

1 Centro Epilessie, Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

2 Dipartimento di medicina sperimentale e di scienze cliniche e traslazionali, Azienda Ospedaliera Universitario-Pisana e Università degli Studi di Pisa, Pisa

3 Dipartimento NEUROFARBA, Università di Firenze, Firenze

La risposta fotoparossistica (PPR), il tipo più elementare di fotosensibilità, comporta una rapida diffusione dell'attività epilettica dalle aree visive a quelle parietali e frontali mediante un'iperattività delle connessioni visuo-motorie (1). I potenziali evocati visivi steady-state (PEV-SS), ottenuti con treni di flash simili alla stimolazione luminosa intermittente, evocano risposte ritmiche e costanti in gruppi di neuroni della corteccia visiva e in altre aree distanti, consentendo di valutare l'effettiva connettività tra aree cerebrali. L'obiettivo del presente studio è valutare la connettività effettiva occipito-centrale in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (EGI) e PPR mediante l'analisi dei PEV-SS.

23 controlli sani (CS) e 13 pazienti con EGI e PPR sono stati sottoposti a fotostimolazione ritmica con flash a 8 Hz (100 trial, 3 s di stimolazione). I PEV-SS sono stati registrati dagli elettrodi occipitali e centrali (1-1000 Hz; 10 KHz). La connettività tra Oz-C3, Oz-C4 (cioè occipito-centrale) e C3-C4 (centro-centrale) è stata stimata con un'analisi della coerenza di fase. Per l'analisi statistica è stata utilizzata l'ANOVA.

Nei CS la coerenza di fase è maggiore per gli elettrodi centro-centrali, rispetto a quella occipito-centrale (ANOVA a una via, $p=0,01$). I pazienti fotosensibili invece, mostravano una coerenza di fase simile sia per gli elettrodi centro-centrali che per quelli occipito-centrali ($p=0,80$), come per un'aumentata connettività occipito-centrale relativa.

Questi dati preliminari suggeriscono come i PEV-SS siano uno strumento utile per documentare un'aumentata connettività occipito-centrale nei pazienti con EGI fotosensibile, prerequisito per la rapida propagazione della PPR alle regioni anteriori.

Bibliografia

1. Strigaro G, Falletta L, Varrasi C, Rothwell JC, Cantello R. Overactive visuomotor connections underlie the photoparoxysmal response. A TMS study. *Epilepsia*. 2015;56(11):1828-35.
2. Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottreau BR, Rossion B. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J Vis*. 2015;15(6):4.

Poster

GENETICA

Studio elettro-clinico a lungo termine di due famiglie con Encefalopatia Epilettica e di Neurosviluppo da mutazioni del gene GRIN2A

M.R. Bianchi¹, O. Palumbo², P. Palumbo², E. Di Muro², M. Benvenuto², M. Carella², G. d'Orsi¹

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

² UOC Genetica Medica, IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Le mutazioni del gene GRIN2A determinano un fenotipo clinico eterogeneo, ad espressione variabile, comprendente ritardo dello sviluppo, disturbi comportamentali e del linguaggio, epilessia. Ad oggi, l'evoluzione elettro-clinica a lungo termine dell'epilessia non è stata estensivamente studiata.

Descriviamo il follow-up elettro-clinico a lungo termine di tre pazienti, appartenenti a due famiglie pugliesi, portatori di varianti puntiformi in eterozigosi del gene GRIN2A (NM_001134407.3). Nella prima famiglia è stata identificata, in due fratelli affetti di 25 e 19 anni, la variante c.1783del, p. (His595Metfs*59) di origine paterna (padre asintomatico), mentre nella seconda famiglia è stato identificato un soggetto di 24 anni con la variante c.2453C>T, p. (Ala818Val) di origine materna (madre asintomatica).

Dopo un follow-up di almeno 10 anni, i pazienti (età media 22 anni) presentano una disabilità intellettiva di grado medio-severo, disturbi del comportamento, difficoltà nella letto-scrittura. Le crisi epilettiche, di tipo tonico-clonico generalizzato o focale motorio, esordite nella prima infanzia e in sonno, sono state controllate con acido valproico. EEG ripetuti nel corso degli anni hanno mostrato anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali, svelate dal sonno e spesso continue, che in un caso persistono anche in età adulta.

Il follow-up elettro-clinico a lungo termine suggerisce un andamento benigno dell'epilessia a fronte di un severo coinvolgimento cognitivo-comportamentale e di una persistenza di anomalie epilettiformi continue nel sonno in un paziente.

Bibliografia

1. G. Lesca et al, Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019; 21 (Suppl. 1): S41-S47.
2. M. Hausman-Kedem et al. Immunotherapy for GRIN2A and GRIN2D-related epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2020; 163:106325.
3. GD. Mangano et al. De novo GRIN2A variants associated with epilepsy and autism and literature review. *Epilepsy Behav.* 2022; 129:108604.

Epilessia e sintomatologia gastrointestinale nella encefalopatia IQSEC2: Indagine conoscitiva nella popolazione italiana

L. Boasiako^{1,2}, S. Leoncini^{1,2}, C. Fazzi^{1,2}, G. Moscaritolo³, V. Scandurra⁴, F. Marchi⁵, S. Grosso⁶, B. Tomasini¹, C. De Felice^{1,2}

1 U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale - Policlinico "S. Maria alle Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) – Siena

2 Centro di Ricerca e Sperimentazione Sindrome di Rett – Policlinico "S. Maria alle Scotte" AOUS – Siena

3 Fit Express – Colle di Val d'Elsa – Siena

4 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile - Policlinico "S. Maria alle Scotte" AOUS – Siena

5 Dip. Professioni Sanitarie Tecnico Diagnostiche - Policlinico "S. Maria alle Scotte" AOUS – Siena

6 Sez. Pediatria Clinica - Dip. Medicina Molecolare e dello Sviluppo – Università degli Studi di Siena -Siena

Mutazioni patogenetiche del gene IQSEC2 sono state identificate in pazienti con encefalopatia IQSEC2 (OMIM#300522) (1) che causa disabilità intellettiva, epilessia farmaco-resistente, tratti autistici e deficit del linguaggio verbale (1,2). Al 2019, erano stati descritti in letteratura circa un centinaio di pazienti. Sono descritti sia sintomi del sistema nervoso centrale (SNC) che gastrointestinale (2). In Italia sono noti n=18 pazienti con encefalopatia IQSEC2 (Associazione AMA.le IQSEC2). Sebbene è nota una relazione genotipo-fenotipo alcuni aspetti fenotipici sono stati poco valutati. Scopo dello studio è la conoscenza della storia naturale della malattia e delle caratteristiche fenotipiche extra-SNC.

Video-interviste strutturate ai genitori dei pazienti previo consenso informato.

Popolazione italiana [n=8 maschi (età media M±SD, 11,9±6,2aa e range 2,9-19,8) e n=10 femmine (16,0±8,2aa, range 5,1-34,9)] presenta disabilità intellettiva lieve (5,6%), moderata (11,1%) o severa (83,3%). I pazienti M presentano BMI inferiore (z-score: -1,31±1,22 vs. 0,06±1,32, p=0,045), maggiore compromissione della deambulazione autonoma (62,5% vs. 10%, p=0,025) e maggiore frequenza di storia di regressione psicomotoria rispetto alle pazienti F (37,5% vs. 0%, p=0,039). Microcefalia era presente in M=75% e F=50% (p=0,293). Storia di epilessia era riportata in M=75% e F=80% (p=0,805), epilessia attiva in M=75% e F=40% (p=0,149). In tutti i casi di epilessia attiva l'esordio era <10aa. Storia di epilessia: 64,3% dei pazienti con microcefalia (MC) vs. 50% di quelli senza MC (p=0,615). Epilessia attiva: 63,6% di pazienti con MC vs. 42,9% dei pazienti senza MC (p=0,401). Frequenza delle crisi epilettiche era: -mensile (30%), -settimanale (20%), -più che settimanale (40%) e -spasmi infantili (10%). Trattamento antiepilettico nel 70,6% dei pazienti di cui 25% monoterapia e 75% multiterapia (p=0,083). Disturbi del sonno erano presenti nel 100% (SDSC 41.6±9.4). Altre co-morbidità psichiatriche riportate: ADHD-like (22,2%, p=0,02), ASD-like (72,2%, p=0,05), psicosi (16,7%, p=0,0047). Sintomatologia gastrointestinale (GI) era presente nel 83,3% dei pazienti IQSEC2 (p=0,005) [disfagia (55,5%), stipsi (44,4%), GERD (33,3%), aerofagia (27,8%)].

I dati preliminari suggeriscono la coesistenza di epilessia e sintomatologia GI nell'encefalopatia IQSEC2.

Bibliografia

1. <https://www.omim.org/entry/300522?search=300522&highlight=300522>.
2. Mignot C, et al. IQSEC2-related encephalopathy in males and females: a comparative study including 37 novel patients. *Genet Med.* 2019;21(4):837-849.
3. Lopergolo D, et al. IQSEC2 disorder: A new disease entity or a Rett spectrum continuum? *Clin Genet.* 2021;99(3):462-474.

Caratterizzazione genetica di pazienti con encefalopatia epilettica dello sviluppo (DEE); identificazione di varianti patogeniche finalizzata all'identificazione di un trattamento di medicina di precisione

B. Castellotti¹, C. Gellera¹, G. Messina¹, S. Magri¹, R. Solazzi², F. Ragona², E. Freri², L. Canafoglia³, I Filareto⁴, V Soldovieri⁵, J.C. DiFrancesco⁶, F. Taroni¹, M. Tagliatalata⁷, T. Granata²

¹ UO Genetica Medica e Neurogenetica. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

² Dipartimento Neuroscienze Pediatriche. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

³ Diagnostica Epilettologica Integrata. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁴ UO di Pediatria e Neonatologia Ospedale Ramazzini di Carpi, AOU Modena

⁵ Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio", Università del Molise, Campobasso

⁶ Dipartimento di Neurologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

⁷ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli "Federico II", Napoli

Analizzare pazienti con encefalopatia epilettica dello sviluppo (DEE) farmacoresistenti, identificare varianti patogeniche eleggibili per approcci di medicina di precisione

Abbiamo analizzato, mediante pannelli multigenici NGS, 990 pazienti con epilessia identificandone 175 con varianti patogeniche: 98 con varianti di classe 5 (56%) e 77 di classe 4 (44%) ("rate diagnostico" = 17.6%). Inoltre, sono stati identificati 180 pazienti (18%) con varianti di incerto significato (classe 3), da rivalutare per ulteriori approfondimenti. La successiva indagine mediante Whole Exome Sequencing (WES-trios) di 54 pazienti negativi al pannello, ha portato ad una conclusione genetica per 11 di questi (20%), innalzando il "rate" diagnostico della casistica generale al 19% (186/990). Il gruppo sindromico con più elevato rate diagnostico è quello delle DEE. I geni più frequentemente mutati sono quelli codificanti per proteine dei canali del potassio (31 pazienti, 18%), del sodio (30 pazienti, 17%) e di trasportatori di membrana (10 pazienti, 6%). Dei 186 pazienti con diagnosi genetica, il 12% (n=22), è portatore di varianti patogeniche nei geni SCN1A, SLC2A1, KCNQ2, CHRNA4, ALDH7A1 [1-2] e potrebbe avvantaggiarsi di un approccio terapeutico personalizzato già disponibile o già avviato (in 10 pazienti). Ulteriori 34 pazienti (52%) presentano alterazioni in geni per cui sarebbe possibile intraprendere un trattamento di medicina di precisione (GRINs, KCNA1, KCNA2, KCNT1, DEPDC5, SCN8A, PRRT2, SCN2A, CACNA1A, NPRL3, PCDH19) [1-2]. In altri 9 pazienti (14%) abbiamo identificato varianti causative in geni per cui, ad oggi, è stato solo ipotizzato un trattamento di medicina di precisione (SLC13A5, CDKL5, DNM1, LIG1).

L'impiego di tecniche combinate NGS, studi funzionali di RNA (RNA-Seq) e studi di elettrofisiologia in vitro ci ha permesso di: 1) fornire una diagnosi genetica al 20% dei pazienti analizzati ed una consulenza ai loro familiari, 2) identificare pazienti farmacoresistenti da indirizzare ad un approccio di medicina di precisione, 3) studiare nuove associazioni tra mutazioni in specifici geni e fenotipo clinico nei pazienti

Bibliografia

1. Soldovieri MV et al. *M.Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105200. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105200. Epub 2020 Sep. PMID: 32942014
2. Nissenkorn et al. *Epilepsia* 2023 Feb 2. doi: 10.1111/epi.17530. PMID: 36734057

Epilessia ipermotoria sonno-relata associata a mutazione del gene SHANK2

P. Chessa¹, M.L. Usai¹, C. Fois², P. Solla², D.G. Corda²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Cagliari, Cagliari

² Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli studi di Sassari, Sassari

I geni della famiglia SHANK codificano proteine implicate nella formazione, stabilizzazione e omeostasi delle membrane post-sinaptiche dei neuroni glutamatergici. Mutazioni del gene SHANK2 si manifestano fenotipicamente con disabilità intellettiva, ritardo del linguaggio e disturbi dello spettro autistico.¹

Descrizione di crisi ipermotorie sonno-relate (SHE) in paziente di 36 anni portatore di mutazione de novo di SHANK2.

Diagnosi all'età di due anni di disturbo dell'apprendimento e ritardo del linguaggio. Esordio all'età di 15 anni con crisi brevi, principalmente notturne, caratterizzate da sensazione di costrizione alla gola e paura associata a sensazione epigastrica ascendente, successivamente polipnea, smorfia sul viso, emissione di lamento, movimenti di basculamento del bacino, mano sinistra aperta e immobile, automatismi gestuali dell'arto superiore destro, mani al volto. Le registrazioni EEG e video-EEG notturna hanno documentato scariche critiche e intercritiche coinvolgenti le regioni fronto-centrali sinistre. Dopo un iniziale completo controllo con Carbamazepina per 7 anni, il paziente ha sviluppato un'epilessia farmaco-resistente. Gli accertamenti neuroradiologici non hanno mostrato alterazioni di segnale né anomalie di sviluppo corticale.

L'analisi genetica con pannello NGS in trio per geni associati ad epilessia ha documentato una variante c.1869_1873dup in condizione di eterozigosi nel gene SHANK2 determinante l'introduzione di un codone di stop prematuro p.Ala625GlyfsTer8; tale variante, non presente nei genitori, può essere considerata come patogenica.

In letteratura è attualmente riportato un unico caso di mutazione de novo patogenetica di SHANK2 in un paziente con crisi tonico-cloniche generalizzate². La descrizione del nostro caso, pertanto, amplia lo spettro fenotipico delle shankopatie e delle possibili cause genetiche di SHE³.

Bibliografia

1. Caumes R, Smol T, Thuillier C, Balerdi M, Lestienne-Roche C, Manowrier-Hanu S, Ghomid J. Phenotypic spectrum of SHANK2-related neurodevelopmental disorder. *Eur J Med Genet.* 2020 Dec;63(12):104072. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104072. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32987185
2. Chenbhanich J, So J. An adult male with SHANK2 variant with epilepsy and obsessive-compulsive disorder: Expanding the shankopathy phenotypic spectrum. *Clin Genet.* 2022 Apr;101(4):472-473. doi: 10.1111/cge.14109. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037239
3. Bisulli, F., Licchetta, L. & Tinuper, P. Sleep related hyper motor epilepsy (SHE): a unique syndrome with heterogeneous genetic etiologies. *Sleep Science Practice* 3, 3 (2019). <https://doi.org/10.1186/s41606-019-0035-5>

Stato di male epilettico super-refrattario (SESR) in paziente con delezione parziale del braccio lungo di un cromosoma 10

C. Costanza¹, M. Quartana¹, R. Pitino², D. Buffa², G. Santangelo²

¹ Università degli Studi di Palermo, Ospedale dei Bambini – Arnas Civico - Di Cristina, Palermo

² U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Arnas Civico Di Cristina, Palermo

Le moderne tecniche di indagine in campo genetico ci consentono di orientare la diagnosi eziologica e definire il rischio epilettogeno.

Riportiamo il caso di un paziente di 2 anni con ritardo neuropsicomotorio, dismorfismi facciali, epilessia e anomalie neuroradiologiche e incompleta risposta delle crisi alla terapia AED. La clinica peggiora drasticamente in seguito a vaccinazione e successivamente in corso di infezione da Covid, con comparsa di SE super-refrattario, con crisi continue nonostante adeguata terapia anestetica di terza linea.¹

L' EEG in continuo del paziente e la persistenza degli episodi critici, con rottura del contatto, deviazione del capo e clonie sub continue, richiedono la gestione intensivologica.

Si effettua monitoraggio EEG, studio TC e successiva RM di controllo, che rileva ipoplasia del verme inferiore e atrofia cerebellare.

L'analisi genetica SNPs-array per la ricerca di riarrangiamenti genomici, ha evidenziato una delezione 10q11.22q11. Tale delezione coinvolge numerosi geni, in particolare MSMB, GDF2, RBP3, ERCC6, CHAT, SLC18A3 e OSDHL. L'analisi di segregazione parentale ha evidenziato l'origine paterna della delezione. Viene inoltre rilevato titolo anticorpale anti-GAD positivo.

Il paziente attualmente mostra un quadro di tetraparesi spastica con tremore cerebellare diffuso (di grande ampiezza), disfagia, epilessia, marcato ritardo neuropsicomotorio, astigmatismo-miopia e ipoacusia. La RMN mostra un peggioramento del quadro da verosimile condizione neurodegenerativa progressiva.

Ci si interroga pertanto quanto dell'attuale stato di neurodegenerazione, farmacoresistenza e deficit motorio ingravescente si debba alla condizione genica sottostante, quanto alla condizione disimmune, e quanto invece non sia conseguenza dello stato epilettico per sé.

Bibliografia

1. *Trinka, Eugen, et al. "A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus." Epilepsia 56.10 (2015): 1515-1523.*
2. *Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011 Oct;134 (Pt 10):2802-1*
3. *Davide Caputo, Marta Elena Santarone, Domenico Serino, Nicola Pietrafusa, Federico Vigeveno, Lucia Fusco, Super-refractory status epilepticus (SRSE): A case series of 22 pediatric patients, European Journal of Paediatric Neurology, Volume 37,2022*

Un singolare caso di Encefalopatia Epilettica e di Sviluppo ad esordio infantile: un fenotipo, due disordini neurocutanei?

A. Currò¹, A.G. Nicotera², G. Di Rosa², N. Calabrò², E. Lo Re², V. Greco², F. Li Pomi³, A. Butera², C. Sferro², F. Borgià³, S. Briuglia², G. Spoto², M. Spanò²

1 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Università di Messina

2 U.O.S.D. Genetica e Farmacogenetica, D.A.I. Servizi, Università di Messina Affiliazione

3 U.O.C Dermatologia e Venereologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

La Neurofibromatosi 1 (NF1) e l'Incontinentia Pigmenti Acromians (HI) sono rare sindromi neurocutanee, che interferiscono con la modulazione della proliferazione cellulare. Descriviamo il caso di una bambina di 5 anni con encefalopatia epilettica farmaco-resistente. In epoca perinatale riscontro di cardiopatia complessa ed atireosi. Obiettivamente, fin dalla nascita, presenza di numerose macule ipopigmentate, disposte lungo le linee di Blaschko con pattern a strie e spirali, suggestive di verosimile HI. A 7 mesi comparsa di spasmi infantili ed arresto dello sviluppo psicomotorio. All'EEG intercritico riscontro di pattern di tipo suppression-burst. La RMN encefalo in tale epoca non risulta contributiva. Al follow-up si osserva quadro di grave ritardo psicomotorio, tetraparesi flaccida, ipovisione, dismorfismi facciali, macrocefalia e scoliosi. L'esame clinico rileva una mutazione frameshift c.7392_7396delTGATA del gene NF1, in eterozigosi, insorta de novo, non riportata in letteratura (classe 5 secondo la classificazione ACMG). La RMN, eseguita ai 4 anni, evidenzia lesioni iperintense in T2 a carico di cervelletto e tronco encefalico, compatibili con "Unidentified Bright Objects", di solito associati a NF1. È tuttavia in corso studio istologico delle lesioni ipocromiche cutanee, a conferma del sospetto di coesistente HI. In atto persistono crisi generalizzate, plurisettimanali, scarsamente controllate da politerapia farmacologica. Sia nella HI che nella NF1, l'epilessia costituisce una manifestazione clinica di frequente riscontro. Studi recenti suggeriscono un possibile ruolo del pathway di mTOR e MAPK alla base dell'epilettogenesi nei pazienti con NF1 il quale, conseguentemente, potrebbe costituire un interessante bersaglio terapeutico, come già documentato in altre sindromi neurocutanee.

Bibliografia

1. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun;84(6):1667-1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105.
2. Stafstrom CE, Staedtke V, Comi AM. Epilepsy Mechanisms in Neurocutaneous Disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. *Front Neurol.* 2017 Mar 17; 8:87. doi: 10.3389/fneur.2017.00087.
3. Ream M. Hypomelanosis of Ito. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132:281-9. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00021-4.

Piccole molecole per correggere gli effetti delle mutazioni patogene di Reelin nell'ADLTE

E. Dazzo^{1,2}, C. Nobile^{1,2}

1 Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze, Sede di Padova

2 Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova

L'epilessia temporale laterale autosomica dominante (ADLTE; OMIM 600512) è una sindrome epilettrica geneticamente eterogenea, clinicamente caratterizzata da crisi focali con prominenti sintomi uditivi. L'ADLTE viene ereditata con modalità autosomica dominante a penetranza ridotta (70%). Uno dei geni causali, RELN, codifica per Reelin, una glicoproteina secreta importante per lo sviluppo e il funzionamento del cervello. Recentemente, abbiamo dimostrato che mutazioni patogene nel gene RELN inibiscono o riducono significativamente la secrezione di Reelin a causa del misfolding delle proteine mutate, che vengono degradate (1). Questi dati ci hanno permesso di progettare nuovi approcci sperimentali basati sull'uso di piccole molecole, note come correttori CFTR, sviluppate per correggere i difetti molecolari del gene della fibrosi cistica CFTR (2).

Abbiamo testato l'efficacia di otto correttori CFTR e quattro correttori chimici, approvati dalla Food and Drug Administration statunitense per l'uso clinico in altre malattie, su cellule che esprimevano un mutante Reelin (p.G2783C), che ne inibisce completamente la secrezione. Le cellule sono state incubate per 24 ore con i correttori CFTR o i correttori chimici a diverse concentrazioni. I lisati e i terreni di coltura sono stati, poi, analizzati mediante western blot, per verificare l'efficacia delle molecole.

Esperimenti preliminari hanno rivelato che cinque correttori CFTR sono in grado di ripristinare parzialmente la secrezione di Reelin mutante. Questa prova sperimentale costituisce un eccellente punto di partenza per valutare l'efficacia dei correttori e pone le basi per lo sviluppo di una specifica terapia per i pazienti affetti da ADLTE portatori di mutazioni nel gene RELN.

Bibliografia

- 1. Dazzo E, Nobile C. Epilepsy-causing Reelin mutations result in impaired secretion and intracellular degradation of mutant proteins. Hum Mol Genet. 2022 Mar 3; 31:665-673.*
- 2. Pedemonte N, Lukacs GL, Du K, Caci E, Zegarra-Moran O, Galletta LJ, Verkman AS. Small-molecule correctors of defective DeltaF508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. J Clin Invest. 2005; 115:2564-2571.*

Mutazioni del gene CSNK2B sono responsabili di casi sia familiari che sporadici di sindrome di Poirier-Bienvenu (POBINDS)

A. De Dominicis^{1,2}, M. Trivisano¹, F. Stregapede², C. Quintavalle¹, A. Micalizzi², S. Cappelletti¹, M.L. Dentici³, L. Sinibaldi³, C. Calabrese¹, A. Terracciano², F. Vigevano¹, A. Novelli², N. Specchio¹

¹ Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro dell'European Reference Network EpiCARE, Roma

² Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca di Citogenomica Traslazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Unità di Malattie Rare e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il gene CSNK2B codifica per una subunità regolatoria della caseina chinasi II, altamente espressa a livello cerebrale. Mutazioni in eterozigosi di CSNK2B sono associate alla Sindrome di Poirier Bienvenu (POBINDS-OMIM #618732), caratterizzata da dismorfismi, epilessia, disabilità intellettiva e disturbi del comportamento, e descritta per la prima volta nel 2017 [1].

Nel presente studio, riportiamo dieci nuovi casi di POBINDS. In tre di questi casi, la mutazione è risultata ereditata da un genitore affetto. Abbiamo descritto le caratteristiche molecolari e cliniche dei nostri pazienti, in particolare l'epilessia e il fenotipo neuro-cognitivo. L'età media all'ultimo follow-up era di 13,7 anni. Tutti i pazienti presentavano epilessia, con esordio ad un'età media di 2,2 anni (range: 6 giorni-10 anni). Le crisi erano sia focali che generalizzate, resistenti ai farmaci antiepilettici in due pazienti su dieci. Sei pazienti avevano un ritardo cognitivo da lieve a moderato, mentre quattro pazienti non avevano disabilità cognitiva.

Mentre finora sono stati riportati in letteratura solo casi di POBINDS sporadici [2], correlati a mutazioni de novo, in questo studio riportiamo per la prima volta due casi familiari di POBINDS. Abbiamo approfondito le caratteristiche elettro-cliniche e di sviluppo neuro-cognitivo, confermando l'espressività variabile della malattia, sia nei casi interfamiliari che intrafamiliari [2,3]. Inoltre, questo studio ci permette di sottolineare l'importanza di una raccolta dettagliata della storia familiare prima dell'esecuzione di eventuali analisi genetiche in pazienti con epilessia e disturbi del neurosviluppo.

Bibliografia

1. Poirier K, Hubert L, Viot G, Rio M, Billuart P, Besmond C, Bienvenu T. CSNK2B splice site mutations in patients cause intellectual disability with or without myoclonic epilepsy. *Hum Mutat.* 2017 Aug;38(8):932-941. doi: 10.1002/humu.23270. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28585349.
2. Yang Q, Zhang Q, Yi S, Qin Z, Shen F, Ou S, Luo J, He S. De Novo CSNK2B Mutations in Five Cases of Poirier-Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome. *Front Neurol.* 2022 Mar 16; 13:811092. doi: 10.3389/fneur.2022.811092. PMID: 35370893; PMCID: PMC8965697.
3. Orsini A, Santangelo A, Bravin F, Bonuccelli A, Peroni D, Battini R, Foadelli T, Bertini V, Valetto A, Iacomino M, Nigro V, Torella AL, Scala M, Capra V, Vari MS, Fetta A, Di Pisa V, Montanari F, Epifanio R, Bonanni P, Giorda R, Operto F, Pastorino G, Sarigecili E, Sardaroglu E, Okuyaz C, Bozdogan S, Musante L, Faletra F, Zanus C, Ferretti A, Vigevano F, Striano P, Cordelli DM. Expanding Phenotype of Poirier-Bienvenu Syndrome: New Evidence from an Italian Multicentric Cohort of Patients. *Genes (Basel).* 2022 Jan 30;13(2):276. doi: 10.3390/genes13020276. PMID: 35205321; PMCID: PMC8872204.

Identificazione di varianti somatiche e germinali in pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia

L. Ferri¹, E. Cifaldi², L. Licchetta³, R. Minardi³, P. Dimartino², E. Pasini³, L. Rossini⁴, M. Rizzi⁴, A. Percivalle², G. Marucci⁵, M. Martinoni⁶, M. Seri^{1,2}, R. Michelucci³, M. De Curtis⁴, L. Caporali³, R. Garbelli⁴, T. Pippucci¹, L. Tassi⁷, F. Bisulli^{1,3}

1. Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna
2. Medical Genetics Unit, Polyclinic Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna
3. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna
4. Clinical Epileptology and Experimental Neurophysiology Unit IRCCS Foundation, Neurological Institute "C. Besta", Milan
5. Neuropathology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan.
6. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna,
7. Claudio Munari Epilepsy Surgery Center, Niguarda Hospital, Milan

Il ruolo di varianti germinali/somatiche nelle displasie corticali focali (DCF) e tumori glioneuroni (TGN) è stato documentato¹. Tuttavia, la reale prevalenza e il valore prognostico di queste varianti nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia risultano ancora sconosciuti, così come il contributo della genetica nelle epilessie farmacoresistenti "non-lesionali".

Abbiamo incluso pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia nel periodo 2018-2022. Per ogni paziente abbiamo estratto DNA da tessuto cerebrale lesionale fresh-frozen (FF), o paraffinato (FFPE), accoppiato a sangue periferico. I campioni sono stati analizzati con 2 differenti pannelli comprendenti 14 e 10 geni implicati in FCD e TGN, rispettivamente, tramite single molecole Molecular Inversion Probes (smMIPs).

Sono stati reclutati 111 pazienti (59 F, età media 30 anni) con diagnosi istologica di DCF in 49 (44%), TGN in 27 (24%), aspecifica/non-lesionali 35 (32%). È stata ottenuta una copertura media di circa 3000X delle regioni target, ottimale per individuare varianti a bassa frazione allelica. Sono state identificate varianti candidate in 7/11 campioni di DCF tipo II-FFPE: 5 somatiche in MTOR (VAF: 1-3%), 1 somatica in RHEB (VAF: 2%) e 1 germinale in TSC1. Inoltre, nei 3 campioni FF (1 di DCF, 2 TGN) analizzati, è stata individuata la variante patogenetica in SLC35A2 (VAF del 2,49%) nel campione di DCF tipo I.

Risultati preliminari confermano l'accuratezza delle smMIPs nell'identificazioni di varianti somatiche a bassa VAF, anche in campioni FFPE, e confermano il ruolo del pathway mTOR nelle DCF tipo 2 e del gene SLC35A2 nelle DCF tipo 1.

Bibliografia

1. López-Rivera JA, Smuk V, Leu C, Nasr G, Vegh D, Stefanski A, Pérez-Palma E, Busch R, Jehi L, Najm I, Blümcke I, Lal D. Incidence and prevalence of major epilepsy-associated brain lesions. *Epilepsy Behav Rep.* 2022 Feb 11; 18:100527. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100527 Riferimenti

Caratterizzazione del fenotipo epilettico associato a mutazioni troncanti de novo di SMC1A senza sindrome di Cornelia de Lange

I. Galli, S. Balestrini, F. Melani, E. Parrini, E. Cellini, V. Cetica, D. Mei, A. Vetro, R. Guerrini

Centro Eccellenza Neuroscienze, Meyer Children's Hospital - IRCCS, Firenze

Mutazioni missenso e delezioni in frame de novo o ereditate del gene SMC1A1 (localizzato sul cromosoma Xp.11.22) causano la sindrome di Cornelia de Lange2 tipo 2 in soggetti di entrambi i sessi. Mutazioni troncanti de novo del gene possono causare anche una encefalopatia epilettica non sindromica osservata finora esclusivamente nelle femmine3. Descriviamo tre pazienti per caratterizzarne il fenotipo.

Abbiamo identificato in tre pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 4 e 21 anni, mutazioni troncanti de novo di SMC1A. Per ciascuna abbiamo raccolto informazioni cliniche, elettroencefalografiche, di risonanza magnetica, risposta alla terapia.

Nessuna delle pazienti ha sviluppato linguaggio espressivo. Tutte presentano una disabilità intellettiva moderata-severa. L'esordio delle crisi è avvenuto entro i 16 mesi. Gli episodi critici, scarsamente responsivi alla terapia farmacologica, si manifestano frequentemente in clusters fino a configurare talvolta stati epilettici convulsivi e non. Non si osservano particolari anomalie alla risonanza magnetica. Il quadro elettroencefalografico mostra un ritmo di fondo rallentato e intercritico caratterizzato da sequenze ritmiche di onde delta, prevalenti sulle regioni frontali. Dal punto di vista terapeutico, una paziente ha mostrato ottima risposta al cenobamato con drastica riduzione delle crisi; le altre sono in discreto controllo con differenti associazioni terapeutiche.

Mutazioni troncanti de novo di SMC1A possono essere associate ad un fenotipo che non aderisce ai criteri diagnostici della Cornelia de Lange, ma con epilessia farmacoresistente, disabilità intellettiva e pattern elettroencefalografico peculiare. Le caratteristiche di queste pazienti ampliano il fenotipo associato a mutazioni de novo di SMC1A.

Bibliografia

1. *Mannini L, Liu J, Krantz ID, Musio A. Spectrum and consequences of SMC1A mutations: the unexpected involvement of a core component of cohesin in human disease. Hum Mutat. 2010 Jan;31(1):5-10.*
2. *Selicorni A, Mariani M, Lettieri A, Massa V. Cornelia de Lange Syndrome: From a Disease to a Broader Spectrum. Genes (Basel). 2021 Jul 15;12(7):1075.*
3. *Symonds JD, Joss S, Metcalfe KA, Somarathi S, Cruden J, Devlin AM, Donaldson A, DiDonato N, Fitzpatrick D, Kaiser FJ, Lampe AK, Lees MM, McLellan A, Montgomery T, Mundada V, Nairn L, Sarkar A, Schallner J, Pozojevic J, Parenti I, Tan J, Turnpenny P, Whitehouse WP; DDD Study; Zuberi SM. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: Detailed phenotyping of 10 new cases. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):565-575.*

Fenotipo clinico e caratteristiche dell'epilessia in una coorte di 38 pazienti con mutazione di COL4A1/COL4A2

S. Gasparini^{1,2}, L. Saccarò⁴, G. Panichella^{2,5}, M. Montomoli¹, A. Vetro¹, E. Cellini¹, V. Cetica¹, G. Cantalupo⁶, S. Bigonì⁷, G. Mancano¹, S. Pellacani¹, V. Leuzzi⁸, F. Mari¹, F. Melani¹, M. Cavallini¹, T. Pisano¹, D. Mei¹, C. Barba¹, E. Parrini¹, S. Balestrini^{1,3}, R. Guerrini¹

1 Centro di Eccellenza Neuroscienze, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze

2 Institute of Life Sciences, Sant'Anna School of Advanced Studies, Pisa

3 UCL Queen Square Institute of Neurology, London

4 Department of Psychiatry, Geneva University Hospital, Geneva.

5 Department of Clinical & Experimental Medicine, University Hospital Careggi, Florence

6 Research Center for Pediatric Epilepsies Verona

7 Medical Genetics Unit, Department of Medical Sciences, Ferrara University, Ferrara

8 Department of Human Neuroscience, 'Sapienza' University of Rome, 00185 Rome

Le mutazioni di COL4A1 e COL4A2 si associano a variabile coinvolgimento neurologico e manifestazioni multiorgano (3.). Frequentemente si osservano quadri di sofferenza cerebrovascolare emorragica (1), ischemica (2) e malformativi cerebrali (3.). L'obiettivo di questo studio è caratterizzare il fenotipo epilettologico dei pazienti con mutazione di COL4A1 o COL4A2 e successivamente confrontarlo con i dati presenti in letteratura (3.). Dopo una revisione sistematica della letteratura, abbiamo redatto un questionario per studiare il fenotipo dei pazienti mutati. Abbiamo poi somministrato il questionario e analizzato le cartelle cliniche di 38 pazienti con mutazioni patogenetiche o probabilmente patogenetiche (31 con COL4A1 e 7 con COL4A2). 15 pazienti (15/38, 39%) presentavano epilessia con insorgenza prevalentemente entro il primo anno di vita con crisi ad esordio focale o spasmi epilettici. Nel tempo, la maggioranza dei pazienti mostrava cambiamenti semeiologici delle crisi. I reperti più frequenti al neuroimaging erano alterato segnale della sostanza bianca (8/15, 53%) e malformazioni dello sviluppo corticale (6/15, 40%); tuttavia non vi era correlazione tra tipologia delle crisi e imaging. Tutti i pazienti (15/15) erano in terapia antiepilettica, 5/15 (33%) con buon controllo delle crisi. Un paziente è stato sottoposto a chirurgia per displasia focale corticale (Ia) ed epilessia farmaco-resistente, senza miglioramento. In 9 pazienti con epilessia abbiamo individuato mutazioni non riportate in letteratura. Il nostro studio conferma che l'epilessia focale è una manifestazione frequente nei quadri di mutazione di COL4A1 e COL4A2; alla variabilità del quadro anatomico sottostante corrisponde variabilità semeiologica e di risposta terapeutica.

Bibliografia

1. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Boussier MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E, John SW. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med.* 2006 Apr 6;354(14):1489-96.
2. Verdura, E., Herve, D., Bergametti, F., Jacquet, C., Morvan, T., Prieto-Morin, C., Mackowiak, A., Manchon, E., Hosseini, H., Cordonnier, C., Girard-Buttaz, I., Rosenstingl, S., and 9 others. Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 80: 741-753, 2016.
3. Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, Zezyroglou K, Varadkar SM, Pepler A, Biskup S, Leão M, Gärtner J, Merckenschlager A, Jaksch M, Möller RS, Gardella E, Kristiansen BS, Hansen LK, Vari MS, Helbig KL, Desai S, Smith-Hicks CL, Hino-Fukuyo N, Talvik T, Laugesaar R, Ilves P, Öunap K, Körber I, Hartlieb T, Kudernatsch M, Winkler P, Schimmel M, Hasse A, Knuf M, Heinemeyer J, Makowski C, Ghedia S, Subramanian GM, Striano P, Thomas RH, Micallef C, Thom M, Werring DJ, Kluger GJ, Cross JH, Guerrini R, Balestrini S, Sisodiya SM. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. *Neurology.* 2018 Nov 27;91(22):e2078-e2088. Epub 2018 Nov 9. Erratum in: *Neurology.* 2020 Feb 18;94(7):332.

Sinaptopatia correlata a DLG4: ampliamento dello spettro genotipico e fenotipico

B. Kassabian^{1,2}, A.M. Levy³, E. Gardella^{1,4}, M. Corbetta², F. Dainese², F. Ferreri², DLG4 Study Group, R.S. Møller^{1,4}, Z. Tümer⁵, G. Rubboli^{1,5}

1 Department of Epilepsy Genetics and Precision Medicine, Danish Epilepsy Centre, member of the ERN EpiCARE 4293 Dianalund

2 Neurology Unit, Department of Neuroscience, University of Padua, Padua

3 Kennedy Center, Department of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, 2600 Glostrup

4 Institute of Regional Health Research, University of Southern Denmark, 5230 Odense

5 Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, 2200 Copenhagen

DLG4 codifica PSD-95, proteina fondamentale per l'organizzazione della postsynaptic density (PSD), una rete dinamica per la modulazione della forza e della plasticità delle sinapsi glutamatergiche¹. Recentemente è stata descritta la sinaptopatia DLG4-correlata, caratterizzata da disabilità intellettiva, disturbo dello spettro autistico, ADHD, epilessia e ipotonia². Lo scopo di questo studio è di espandere lo spettro fenotipico e genotipico, con particolare focus sull'epilessia, di tale patologia.

I dati sui casi sono stati raccolti attraverso la fondazione EpiCare, ERN ITHACA, GeneMatcher e SHINE Synaptopathy (DLG4-related synaptopathy) (shinesyndrome.org). Sono stati ottenuti dati sulle caratteristiche cliniche, genetiche, neuroimaging e neurofisiologiche.

104 pazienti, di cui 49 non pubblicati. Le principali caratteristiche cliniche includono disabilità intellettiva (98%), disturbi del sonno (63%) e sintomi neurologici come l'ipotonia (63%). L'età d'esordio è intorno al primo anno di vita. Cinquanta pazienti (48%) presentano epilessia con crisi focali, generalizzate, assenze, toniche, miocloniche e/o spasmi epilettici. Età media all'insorgenza dell'epilessia: 6,2 anni. L'EEG ha mostrato anomalie epilettiche generalizzate, multifocali e focali. Nove (33,3%) individui hanno mostrato un pattern compatibile con ESES. Diciotto (58,1%) pazienti epilettici erano liberi da crisi al follow-up. Settantadue mutazioni, 27 non precedentemente descritte; prevalentemente varianti troncanti.

La sinaptopatia correlata a DLG4 è un'encefalopatia epilettica e dello sviluppo, con esordio entro il primo anno di vita ed in cui l'epilessia, frequentemente ad evoluzione favorevole, si riscontra in circa la metà dei casi. I nostri dati indicano che varianti in DLG4 vadano ricercate nello studio genetico di pazienti con encefalopatia epilettica e dello sviluppo.

Bibliografia

- 1. Levy, A. M. et al, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(8), 4390*
- 2. Rodríguez-Palmero, A. et al. Genetics in Medicine, 2022. 23, 888–899*

Nuova variante di CACNA1G: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

A. Leidi¹, S. Bergamoni², A. Passarini², F. Teutonico², U.A.A. Cavallari³, E. Morabito¹, P. Mora¹, A. Freddi¹, S. Melad¹, A. Vignoli¹⁻²

1 Università degli Studi di Milano

2 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

3 Genetica Medica, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Il gene CACNA1G codifica per la subunità Cav3.1 del canale del calcio voltaggio dipendente (T-type) presente a livello cerebrale. Ad oggi risultano descritte in letteratura 4 varianti patogenetiche del gene, identificate mediante analisi di sequenziamento dell'esoma (WES) in 13 pazienti pediatrici, associate a ritardo motorio, atassia, disturbo di linguaggio e disabilità intellettiva con esordio entro l'anno di vita. Vengono inoltre riportate con frequenza variabile epilessia, nistagmo, anomalie cerebellari, dismorfismi facciali e anomalie digitali.

In questo lavoro descriviamo un paziente di 14 anni con disabilità intellettiva e grave compromissione motoria, con una storia di ritardo psicomotorio e di linguaggio fin dai 6 mesi di vita, dismorfismi facciali e anomalie digitali. Alla RM encefalo emergeva asimmetria degli emisferi cerebellari. Agli EEG effettuati nei primi anni di vita presentava anomalie epilettiformi in sede temporo-parieto-occipitale destra con tendenza alla diffusione controlaterale, in assenza di correlato clinico. A 10 anni ha sviluppato un'epilessia con crisi focali a frequenza ingravescente fino a divenire pluriquotidiane, responsive alla terapia con acido valproico.

Sottoposto a indagini genetiche, è stata identificata mediante analisi WES la variante de novo missenso Ala961Asp sul gene CACNA1G, non ancora descritta in letteratura.

Questo lavoro contribuisce a caratterizzare ulteriormente lo spettro fenotipico dei pazienti con varianti del gene CACNA1G, che dovrebbero essere tenute in considerazione e ricercate in pazienti con disturbi del neurosviluppo.

Il nostro paziente, in linea con la letteratura, presentava importante ritardo motorio e cognitivo sin dai primi mesi di vita, seguito da comparsa di epilessia solo in età scolare.

Bibliografia

1. Kunii, M., Doi, H., Hashiguchi, S., Matsuishi, T., Sakai, Y., Iai, M., Tanaka, F. (2020). De novo CACNA1G variants in developmental delay and early-onset epileptic encephalopathies. *Journal of the Neurological Sciences*, 416, 117047.
2. Berecki, G., Helbig, K.L., Ware, T.L., Grinton, B., Skraban C.M., Marsh E.D., Berkovic S.F. and Petrou, S. (2020). Novel Missense CACNA1G Mutations Associated with Infantile-Onset Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6333.
3. Barresi, S., Dentici, M. L., Manzoni, F., Bellacchio, E., Agolini, E., Pizzi, S., Tartaglia, M. (2020). Infantile-onset syndromic cerebellar ataxia and CACNA1G mutations. *Pediatric Neurology*, 104, 40-45

Utilizzo combinato di tecniche NGS per la definizione genetica di una paziente con fenotipo clinico complesso

G. Messina¹, C. Gellera¹, S. Magri¹, B. Castellotti¹, G. Zorzi²

¹ Dipartimento Genetica Medica e Neurogenetica-Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Neuropsichiatria Infantile - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Valutare la patogenicità di due varianti del gene POLG in una paziente con discinesie parossistiche ed epilessia. Il gene POLG risulta mutato in pazienti con epilessia mioclonica farmaco-resistente che può evolvere a status epilettico o in epilessia parziale continua [1] e le varianti patogenetiche sono generalmente trasmesse con modalità autosomica recessiva.

L'analisi NGS di un pannello target contenente 243 geni coinvolti in forme di encefalopatia epilettica dello sviluppo (DEE) ha rivelato la presenza delle seguenti varianti in eterozigosi: c.3212G>A/p.Arg1071His (VoUS) e c.651dupC/p.Ser218LeufsTer26. La segregazione ha mostrato la presenza della variante missenso nella madre, mentre la variante frameshift è assente in entrambi i genitori. La successiva analisi dell'esoma ha escluso la presenza di ulteriori varianti significative. Pertanto, per determinare se queste due varianti fossero presenti sullo stesso cromosoma, è stato retrotrascritto l'RNA ed è stata eseguita una Long-PCR. Il frammento risultante è stato sequenziato mediante tecnologia NANOPORE, che ha evidenziato la localizzazione delle due varianti su reads diverse, confermando quindi che le stesse sono in eterozigosi composta. È stato inoltre eseguito un esperimento di RNA Seq, la cui analisi ha restituito il non-sense mediated decay dell'allele portatore della variante frameshift e non di quello portatore della variante missenso, confermando ulteriormente la loro posizione in trans.

I risultati emersi grazie all'utilizzo combinato di diverse tecniche NGS ha permesso di considerare le varianti sopra descritte come causative del fenotipo clinico della paziente.

Bibliografia

1. *N. Mirror 2020*

Epilessia e disturbo del neurosviluppo SETD1B-correlati: descrizione di un caso clinico e confronto con la letteratura

P. Mora¹, S. Bergamoni², U.A.A. Cavallari³, A. Passarini², F. Teutonico², A. Leidi¹, A. Freddi¹, S. Melad¹, E. Morabito¹, A. Vignoli¹⁻²

1 Università degli Studi di Milano

2 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

3 Genetica Medica, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Il gene SETD1B codifica per una metiltransferasi coinvolta nella regolazione epigenetica [1]. Varianti patogenetiche sono state recentemente associate ad una sindrome clinica caratterizzata da disabilità intellettiva, disturbo dello spettro autistico, ritardo di linguaggio ed epilessia [2,3].

Descriviamo il caso di una ragazza di 17 anni, affetta da disabilità intellettiva di grado moderato con compromissione degli aspetti linguistici e relazionali ed epilessia generalizzata. Quadro comportamentale caratterizzato da bizzarrie, rigidità cognitiva, tratti ossessivi. Fin dal primo anno di vita segnalate immaturità globale, difficoltà attentive e di interazione sociale. Dai 4 ai 7 anni crisi tipo assenza con mioclonie palpebrali, controllate con Acido Valproico, sospeso ai 16 anni e reintrodotta per ricomparsa di episodi critici generalizzati, a semeiologia più complessa. Per rialzo degli indici epatici, l'Acido Valproico è stato sostituito con Levetiracetam, senza ricorrenza critica ma con persistenza all'EEG di brevi scariche di P/PO diffuse, a prevalenza anteriore, favorite dall'iperpnea. Presenti inoltre: dismorfismi minori, stenosi congenita vie lacrimali, vitiligo, ovaio policistico, scoliosi.

L'analisi di sequenziamento dell'esoma ha identificato una variante de novo in eterozigosi p.Leu1508fs nella proteina codificata da SETD1B. La variante è descritta in letteratura [2], è rara e identificata come probabilmente patogenetica.

Ad oggi i casi con variazioni patogenetiche a carico di SETD1B descritti in letteratura sono pochi per cui la caratterizzazione di nuovi pazienti può aiutare ad ampliare le conoscenze sullo spettro fenotipico. Nella paziente presentata, in linea con la letteratura [2], il ritardo di sviluppo precede l'esordio delle crisi indicando come la disfunzione di SETD1B impatti direttamente sul neurosviluppo.

Bibliografia

1. Lee JH, Tate CM, You JS, Skalnik DG. Identification and characterization of the human Set1B histone H3-Lys4 methyltransferase complex. *J Biol Chem.* 2007 May 4;282(18):13419-28.
2. Weerts MJA, Lanko K, Guzmán-Vega FJ, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the SETD1B-related syndrome. *Genet Med.* 2021 Nov;23(11):2122-2137.
3. Roston A, Evans D, Gill H, McKinnon M, Isidor B, Cogné B, Mwenifumbo J, van Karnebeek C, An J, Jones SJM, Farrer M, Demos M, Connolly M, Gibson WT; CAUSES Study; EPGEN Study. SETD1B-associated neurodevelopmental disorder. *J Med Genet.* 2021 Mar;58(3):196-204.

SZT2: nuovo gene per l'epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti. Presentazione di un caso clinico pediatrico

A. Morandi¹, P. Accorsi², F. Darra³, E. Fazzi^{1,2}, E. Giorgio⁴, F. Sirchia⁴, E.M. Valente^{4,5}, L. Giordano²

1 Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia - Brescia

2 Unità di Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, ASST Spedali Civili - Brescia

3 Unità di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona

4 Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia - Pavia

5 Centro di Ricerca in Neurogenetica, IRCCS Fondazione Mondino - Pavia

L'epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti (abbreviata in seguito con la sigla inglese EIMFS) è una rara encefalopatia epilettica e dello sviluppo, la cui diagnosi è strettamente correlata a crisi focali migranti polimorfe ad esordio precoce (< 6 mesi) associate a progressivo deterioramento psicomotorio [1]. Presentiamo il caso di A., una bambina di 19 mesi con diagnosi di EIMFS, in politerapia farmacologica, esordita a 4 mesi di vita con crisi focali motorie, seguite dalla comparsa di spasmi a 8 mesi ed un episodio di stato epilettico a 13 mesi, ritardo psicomotorio, macrocefalia, dismorfismi faciali.

A. è stata sottoposta a numerosi accertamenti: indagini metaboliche (aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, screening per mucopolisaccaridosi), strumentali (EEG, ecoencefalografia, RM encefalo, PEV, ERG, ecografia cuore e addome), genetiche (esoma mediante tecnica NGS).

All'EEG scariche multifocali di punte e complessi punta-onda a partenza temporo-parietale destra con successiva migrazione all'emisfero controlaterale durante lo stesso evento critico, di breve durata ed in cluster, correlate clinicamente a deviazione di occhi e capo a destra, automatismi orali, scialorrea, cianosi, occasionalmente seguiti da ipertono e scosse cloniche agli arti inferiori. Indagini metaboliche e strumentali: negative. Esoma: presenza di eterozigosi composta di due varianti del gene SZT2 (variante c.8640dupC ereditata dal padre e variante de novo c.8314_8321delACCATGCC).

Ad oggi, la letteratura riporta un unico paziente con EIMFS secondaria a mutazione di SZT2 [2]. Il caso presentato permette di corroborare l'ipotesi che mutazioni del gene SZT2, correlate ad un quadro di encefalopatia epilettica dallo spettro fenotipico variabile, possano essere responsabili di EIMFS.

Bibliografia

- 1. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995 Oct;36(10):1017-24. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb00961.x. PMID: 755952.*
- 2. El Halabi T, Dirani M, Hotait M, Nasreddine W, Beydoun A. A novel possible familial cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures related to SZT2 gene variant. *Epilepsia Open*. 2021 Jan 7;6(1):73-78. doi: 10.1002/epi4.12451. PMID: 33681650; PMCID: PMC7918305.*

Meccanismi molecolari alla base della sindrome di Poirier-Bienvenu. Evidenze di un continuum fenotipico dei disordini associati a CSNK2B

L. Musante¹, M. Di Stazio¹, C. Zanus², F. Faletta¹, A. Pesaresi¹, F. Giambuzzi¹, I. Ziccardi¹, A. Morgan¹, G. Giroto^{1,3}, P. Costa², M. Carrozzi², A.P. d'Adamo^{1,3}

1 S.C. Genetica Medica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

2 S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

3 Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste

La Poirier-Bienvenu Neurodevelopmental Syndrome (POBINDS) è una patologia rara, caratterizzata da epilessia a insorgenza precoce e deficit intellettivo, associata a mutazioni de novo del gene CSNK2B che codifica per la subunità regolatoria della Caseina Chinasi II (CK2)₁, proteina implicata nello sviluppo neuronale e nella trasmissione sinaptica².

Recentemente, un sottoinsieme di varianti che interessano il dominio KEN box-like della proteina è stato identificato in pazienti che presentano anche dismorfismi facciali e anomalie digitali per cui è stata proposta una sindrome distinta³. Tuttavia, la definizione del fenotipo e dei patomeccanismi sono poco noti.

L'effetto patogenetico delle mutazioni, c. T116G (p.Leu39Arg) e c.384_394delAGGTGAAGCCA (p.Met132LeufsTer110), identificate mediante analisi dell'esoma (WES) in due bambini con POBINDS, è stato studiato combinando analisi funzionali e strutturali in silico ed esperimenti in vitro.

I dati dimostrano che la perdita della proteina CK2B, dovuta all'instabilità dell'mRNA e della proteina mutante, con conseguente riduzione della quantità del complesso CK2 e alterazione della sua attività chinasi, può essere alla base del fenotipo POBINDS. Il "reverse phenotyping" del paziente con mutazione nel dominio KEN-box like (p.Leu39Arg) e l'analisi di soggetti già descritti con varianti nella stessa regione suggerisce l'esistenza di uno spettro fenotipico continuo, con patologia del neurosviluppo (disabilità intellettiva, epilessia) e dismorfismi e anomalie cranio-digitali di entità variabile. Ulteriori informazioni deriveranno da più ampie casistiche e da dati ottenuti da un modello cellulare, che prevede l'editing delle mES cells mediante CRISPR/CAS9 e il successivo differenziamento in cellule neuronali post-mitotiche, in corso presso il nostro Istituto.

Bibliografia

1. Poirier, K.; Hubert, L.; Viot, G.; Rio, M.; Billuart, P.; Besmond, C.; Bienvenu, T. CSNK2B Splice Site Mutations in Patients Cause Intellectual Disability with or without Myoclonic Epilepsy. *Hum Mutat*, 2017, 38 (8), 932–941. <https://doi.org/10.1002/humu.23270>.
2. Blanquet, P. R. Casein Kinase 2 as a Potentially Important Enzyme in the Nervous System. *Prog Neurobiol*, 2000, 60 (3), 211–246. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(99\)00026-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00026-X).
3. Asif, M.; Kaygusuz, E.; Shinawi, M.; Nickelsen, A.; Hsieh, T.-C.; Wagle, P.; Budde, B. S.; Hochscherf, J.; Abdullah, U.; Höning, S.; et al. De Novo Variants of CSNK2B Cause a New Intellectual Disability-Craniodigital Syndrome by Disrupting the Canonical Wnt Signaling Pathway. *HGG Adv*, 2022, 3 (3), 100111. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100111>.

Microduplicazione 17p13.3 ed epilessia: caratteristiche elettrocliniche e revisione della letteratura

F. Muzzi¹, M. Valiante²

¹ Centro Epilessia LICE I Livello Adulti ASL ROMA3, Roma

² UOC Laboratorio di Genetica Medica Sapienza Università di Roma-azienda ospedaliera San Camillo Roma

Presentiamo il caso di S. C., 23 anni, giunta in PS a 18 anni. Anamnesi familiare positiva per epilessia; madre con disturbo articolatorio dell'eloquio (parola scandita) mai indagato. A. fisiologica ipossia alla nascita, ritardo psicomotorio severo. A. patologica: a 8 mesi ricovero in terapia intensiva per coma imprecisato; malattia da reflusso gastroesofageo, piloroplastica a un anno. A. epilettologica: a 18 anni prima crisi convulsiva in sonno; riferiti episodi di arresto del comportamento, associati a scosse a capo e arti, disturbi psicocomportamentali (ansia, irritabilità, iporessia); controllo parziale delle crisi con topiramato fino 200 mg/die, netto miglioramento con associazione di perampanel a bassi dosaggi (4 mg/die). Esame neurologico: eloquio povero, ridotta fluenza verbale, distonia, asinergia, andatura atassica. Dismorfismi: ipertelorismo, zigomi alti, bozze frontali prominenti, bassa attaccatura dei capelli. RM encefalo: esame inficiato da artefatti da movimento, non conclusivo (IV ventricolo nella norma, SVST normodilatato, normoconformato in asse, spazi liquorali di volta e base nella norma, non alterazioni dell'intensità di segnale), in corso di ripetizione per ricerca di malformazioni dello sviluppo corticale. EEG: rallentamento globale dell'attività fondamentale. Valutazione neuropsicologica: deficit nei domini attentivo-esecutivo, linguistico-espressivo, logico- astrattivo. Indagine genetica: cariotipo (femminile normale 46, XX), indagine SNP-Array: due differenti CNV di derivazione materna sul cromosoma 17, microduplicazione a carico della banda p13.3 (dove sono contenuti 7 geni OMIM, tra cui BHLHA9 e INPP5K), e microduplicazione a carico della banda p12. Quadro compatibile con microduplicazione 17p13.3 con più marcata espressività intrafamiliarmente. Non si può escludere il contributo di una o più varianti genetiche ulteriori

Bibliografia

1. Blazejewski SM, Bennison SA, Smith TH, Toyo-Oka K. Neurodevelopmental Genetic Diseases Associated with Microdeletions and Microduplications of Chromosome 17p13.3. *Front Genet.* 2018 Mar 23; 9:80. doi: 10.3389/fgene.2018.00080. PMID: 29628935; PMCID: PMC5876250.
2. Barros Fontes MI, Dos Santos AP, Rossi Torres F, Lopes-Cendes I, Cendes F, Appenzeller S, Kawasaki de Araujo T, Lopes Monlleó I, Gil-da-Silva-Lopes VL. 17p13.3 Microdeletion: Insights on Genotype-Phenotype Correlation. *Mol Syndromol.* 2017 Jan;8(1):36-41. doi: 10.1159/000452753. Epub 2016 Nov 25. PMID: 28232781; PMCID: PMC5260540.
3. Nagamani SC, Zhang F, Shchelochkov OA, Bi W, Ou Z, Scaglia F, Probst FJ, Shinawi M, Eng C, Hunter JV, Sparagana S, Lagoe E, Fong CT, Pearson M, Doco-Fenzy M, Landais E, Mozelle M, Chinault AC, Patel A, Bacino CA, Sahoo T, Kang SH, Cheung SW, Lupski JR, Stankiewicz P. Microdeletions including YWHAE in the Miller-Dieker syndrome region on chromosome 17p13.3 result in facial dysmorphisms, growth restriction, and cognitive impairment. *J Med Genet.* 2009 Dec;46(12):825-33. doi: 10.1136/jmg.2009.067637. Epub 2009 Jul 6. PMID: 19584063. Capra et al.: Identification of a rare 17p13.3 duplication including the BHLHA9 and YWHAE genes in a family with developmental delay and behavioural problems. *BMC Medical Genetics* 2012 13:93

Descrizione e caratterizzazione fenotipica di un caso di epilessia farmacoresistente associata a mutazione de novo del gene MED13L

G. Pastorelli¹, E. Fronzoni¹, M. Magliani¹, C. Tanzarella¹, O.M. Malanga¹, R. Guerrini², D. Mei³, E. Parrini³, E. Rosati⁴

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli studi di Firenze, Firenze, SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze

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

³ Laboratorio di Neurogenetica, Unità di Neurologia Pediatrica – Ospedale Meyer, Firenze

⁴ SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Firenze

La sindrome da aploinsufficienza MED13L è una rara condizione causata da mutazioni del gene MED13L caratterizzata da disabilità intellettiva, compromissione del linguaggio, ipotonia muscolare, dismorfismo facciale e incostantemente da difetti cardiaci ed epilessia. L'epilessia in particolare è stata descritta in associazione a varianti missenso de novo e può presentarsi con crisi febbrili, spasmi infantili ad esordio tardivo e sindrome di Lennox-Gastaut. Di seguito riportiamo il caso di un paziente di 40 anni seguito per grave epilessia farmacoresistente insorta all'età di 3 anni. Attualmente il paziente è in trattamento con Carbamazepina, Acido Valproico, Brivaracetam, Perampanel e Clonazepam con numerosi fallimenti terapeutici pregressi e presenta crisi generalizzate tonico-cloniche, crisi toniche, spasmi e assenze plurigiornaliere. L'EEG mostra disorganizzazione dell'attività di fondo e da grafoelementi epilettiformi polimorfi e multifocali e attività rapida parossistica diffusa in sonno. La RM encefalo ha evidenziato un quadro di modesta atrofia. Oltre all'epilessia il paziente presenta dismorfismi, ritardo psicomotorio con disabilità intellettiva severa e tratti autistici, assenza di acquisizione del linguaggio, ipotonia muscolare e lassità legamentosa e disfagia. L'analisi genetica con WES ha solo recentemente evidenziato la presenza della variante 3482C>T in eterozigosi del gene MED13L, mutazione de novo non ancora descritta e non presente nei database internazionali ritenuta verosimilmente responsabile del quadro clinico del paziente. Il caso sottolinea l'importanza dell'indagine genetica nell'epilessia ad eziologia sconosciuta e conferma la variabilità fenotipica in relazione alla tipologia di mutazione del gene MED13L e, in particolare la correlazione tra la severità dell'epilessia e le mutazioni missenso.

Bibliografia

1. Adegbola, A., Musante, L., Callewaert, B. et al. Redefining the MED13L syndrome. *Eur J Hum Genet* 23, 1308–1317 (2015). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.26>
2. Smol, Thomas & Petit, Florence & Piton, Amélie & Keren, Boris & Sanlaville, Damien & Afenjar, A. & Baker, S. & Bedoukian, E. & Bhoj, E. & Bonneau, Dominique & Boudry-Labis, E. & Bouquillon, S. & Boute-Benejean, O. & Caumes, R. & Chatron, Nicolas & Colson, Cindy & Coubes, C. & Coutton, Charles & Devillard, Françoise & Ghomid, Jamal. (2018). MED13L-related intellectual disability: involvement of missense variants and delineation of the phenotype. *neurogenetics*. 19. 10.1007/s10048-018-0541-0.

Epilessia a tipo assenze, fotosensibilità e disabilità intellettiva: caratterizzazione di un caso clinico da mutazione del gene YWHAG

C.A. Quaranta^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, M. Celario^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M. Zanaboni¹, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

1 Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Mondino, Pavia

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

Il gene YWHAG è localizzato sul cromosoma 7q11.23 e codifica per la proteina 14-3-3γ, altamente espressa a livello cerebrale. Difetti in eterozigosi del gene sono causa di una condizione molto rara denominata Developmental Epileptic Encephalopathy (DEE) 56. Sono stati descritti in letteratura 30 casi di cui solo 18 ben caratterizzati dal punto di vista clinico. La condizione è caratterizzata da epilessia di fenotipo medio-severo, disabilità intellettiva moderata-lieve, ritardo e/o disturbo del linguaggio lieve-moderato, disturbo dello spettro autistico, ADHD, in presenza di alterazioni neuroradiologiche perlopiù aspecifiche.

Descrizione di un caso clinico di mutazione del gene YWHAG con particolare attenzione alla caratterizzazione epilettologica, EEGgrafica, neuropsicologica e neuroradiologica.

Paziente di 12 anni con esordio precoce di epilessia a tipo assenze associate a mioclonie palpebrali responsiva a terapia con etosuccimide e levetiracetam, disabilità intellettiva lieve e disturbo associato del linguaggio sul versante espressivo. Il pattern EEG si caratterizza da scariche generalizzate di punta e polipunta e fotosensibilità. Alla RM evidenza di lieve asimmetria cranio-encefalica per minor sviluppo delle porzioni posteriori dell'emicranio destro. L'analisi di whole exome sequencing ha identificato una variante patogenetica (de novo) in eterozigosi c.394C>G (p.Arg132Gly) del gene YWHAG.

Mutazioni a carico del gene YWHAG si associano ad un fenotipo clinico altamente eterogeneo. Il nostro caso espande lo spettro delle varianti ad oggi note e lo spettro fenotipico della patologia, in particolare associato alla fotosensibilità evidenziata. Alla luce di quanto esposto riteniamo importante includere tale mutazione nello studio molecolare dei pazienti con quadro clinico compatibile.

Bibliografia

1. Iodice A, Giannelli C, Soli F, Riva A, Striano P. Myoclonic epilepsy of infancy related to YWHAG gene mutation: towards a better phenotypic characterization. *Seizure*. 2022; 94:161-164. doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.002
2. Yi, Z., Song, Z., Xue, J. et al. A heterozygous missense variant in the YWHAG gene causing developmental and epileptic encephalopathy 56 in a Chinese family. *BMC Med Genomics* 15, 216 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01377-8>

Encefalopatia epilettica e di sviluppo 76 da mutazione in omozigosi di ACTL6B: descrizione di due nuovi casi con mutazione non riportata in letteratura

A. Rausa¹, M. Fetta², D. Mei³, C. Bianchini³, G. Petracca¹, M. Quintiliani¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, M.L. Gambardella¹, D. Battaglia¹

1 Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Neuropsichiatria Infantile, Roma

2 Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Pediatria, Rom.

3 Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Laboratorio di Neurogenetica, Firenze

Il gene ACTL6B codifica per un componente di nBAF, complesso proteico coinvolto nel processo di crescita dendritica. In letteratura sono state recentemente identificate due entità nosologiche correlate a mutazione del gene: Encefalopatia epilettica e di sviluppo (DEE) 76 da mutazione in omozigosi/eterozigosi composta e disordini del neurosviluppo da mutazione in eterozigosi.

Descriviamo il fenotipo epilettico, neurologico, neuroradiologico di due sorelle, 29 (pz1) e 20 (pz2) anni, con una mutazione in omozigosi non riportata in letteratura.

Entrambe mostrano ritardo psicomotorio, tratti autistici Rett like, esordio tardivo (7 anni) di epilessia farmaco-resistente con fenotipo compatibile con Sindrome Lennox-Gastaut, regressione cognitiva (fino a disabilità cognitiva profonda) e motoria con progressiva comparsa di atassia, bradicinesia, rigidità, ipomimia e posture distoniche.

Pz1 conserva minime competenze verbali e deambulazione assistita, ha presentato episodio di peggioramento del disturbo del movimento di dubbia natura iatrogena. Pz2 è averbale e ha perso progressivamente la deambulazione. La RM encefalo eseguita all'esordio delle crisi non documentava anomalie specifiche in entrambe.

Aggiungiamo alla casistica dei pochi casi noti di DEE76 due sorelle con esordio epilettico tardivo. Il fenotipo prevalente in letteratura è di DEE ad esordio precoce, compromissione delle funzioni motorie, disturbo del movimento, disturbo di spettro autistico, microcefalia, atrofia cerebrale, alterazioni della mielinizzazione.

La mutazione che riportiamo non è descritta nel database HGMD, sebbene sia riportata una mutazione patogenetica diversa a carico dello stesso residuo amminoacidico correlata all'unico caso con esordio più tardivo di epilessia descritto in letteratura a nostra conoscenza.

Bibliografia

1. Bell, Scott et al. "Mutations in ACTL6B Cause Neurodevelopmental Deficits and Epilepsy and Lead to Loss of Dendrites in Human Neurons." *American journal of human genetics* vol. 104,5 (2019): 815-834. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.022
2. Yüksel, Zafer et al. "Pathogenic homozygous variations in ACTL6B cause DEECAM syndrome: Developmental delay, Epileptic encephalopathy, Cerebral Atrophy, and abnormal Myelination." *American journal of medical genetics. Part A* vol. 179,8 (2019): 1603-1608. doi:10.1002/ajmg.a.61210
3. Wenderski, Wendy et al. "Loss of the neural-specific BAF subunit ACTL6B relieves repression of early response genes and causes recessive autism." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 117,18 (2020): 10055-10066. doi:10.1073/pnas.1908238117

Epilessia e disordini del movimento ad esordio pediatrico in condizioni geneticamente definite: una casistica monocentrica

R. Solazzi¹, B. Castellotti², C. Panteghini², F. Sciacca³, E. Freri¹, F. Ragona¹, G. Zorzi¹, N. Nardocci¹, T. Granata¹

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

2 SC Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

3 SSD Medicina di Laboratorio SMeL 122, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'associazione di epilessia e disordini del movimento (MD) in età pediatrica è descritta in numerose condizioni geneticamente determinate. L'obiettivo di questo lavoro è descrivere una casistica monocentrica di pazienti con epilessia e MD ad esordio pediatrico con diagnosi genetica definita.

Analisi retrospettiva su pazienti con varianti geniche considerate patogenetiche, individuate mediante studi genetici per epilessia e/o MD presso l'Istituto Carlo Besta di Milano dal 2009 al 2022. Identificazione di pazienti con fenotipo caratterizzato sia da epilessia che da MD. Raccolta di dati demografico-clinici e strumentali.

Sono stati individuati 99 pazienti con associazione di epilessia e MD. La diagnosi è stata raggiunta mediante arrayCGH (22), sequenziamento di singolo gene (41) o analisi NGS (36). Lo spettro eziologico è risultato ampio, comprensivo di canalopatie, sinaptopatie, trasportopatie, ecc. I pazienti sono stati classificati sulla base del tipo di disturbo del movimento predominante, individuando tre gruppi: 1) MD ipocinetici, più rari, limitati a poche condizioni genetiche (SCN1A, WDR45, ATP1A3), ad esordio più tardivo; 2) MD ipercinetici, più frequenti, con esordio mediamente sovrapponibile a quello dell'epilessia, eterogenei come presentazione clinica e spettro etiologico; 3) MD parossistici, presenti soprattutto in associazione a varianti di SLC2A1, PRRT2, ATP1A3, sporadicamente anche in altre condizioni (es TBC1D24, SCN1A, SCN8A).

Il presente studio descrive un'ampia casistica di pazienti con associazione epilessia-MD e si propone di definire caratteristiche cliniche che possono essere utili per l'orientamento diagnostico, comprensivo dell'interpretazione dei dati genetici.

Descrizione del fenotipo neuropsichiatrico ed epilettico di una casistica multicentrica di pazienti con disturbo del neurosviluppo da mutazione SETD5

G. Terrone¹, C. Piscopo², I. Pistola¹, A. Accogli³, V. Capra³, P. Striano⁴, F.F. Operto⁵, J. Gburek-Augustat⁶, N. Brunetti-Pierri^{7,8}, M. Elia⁹, E. Del Giudice¹, C. Bravaccio¹

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

2 U.O.C. Genetica Medica e di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli

3 Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

4 Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

5 Unità di Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Medicina, Chirurgia, e Odontoiatria, Università di Salerno

6 Pediatric Neurology, University Hospital Leipzig, Germany

7 Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli

8 Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli

9 Oasi Research Institute-IRCCS, Troina

Mutazioni del gene *SETD5* causano un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da disabilità intellettiva, autismo, dismorfismi, a penetranza variabile.^{1,2,3} In letteratura scarse sono le informazioni sull'incidenza di epilessia e sul fenotipo neuropsichiatrico. Descriviamo una coorte di pazienti con disturbo del neurosviluppo *SETD5*-correlato.

Sono stati reclutati dodici pazienti (8 M; 4 F; range età: 3–39 anni): 11 con mutazioni puntiformi (4 *de novo*; 3 ereditate da genitore asintomatico; 3 germani con mutazione ereditata da madre affetta) e 1 pz con microdelezione 3p25.3 coinvolgente *SETD5*.

3/12 (25%) pz presentano epilessia: 1 pz, spasmi epilettici esorditi a 8 mesi trattati con ACTH, vigabatrin e valproato, ed EEG caratterizzato da complessi P-O subcontinui sulle regioni posteriori tendenti alla diffusione; 1 pz con crisi focali motorie e cognitive trattate con levetiracetam, carbamazepina, valproato ed anomalie epilettiformi bitemporali all'EEG; 1 pz con crisi autonome (deviazione sguardo, staring, vomito) ed anomalie temporo-occipitali sinistre, diffuse alle regioni controlaterali, attivate dal sonno, trattato con levetiracetam. Il paziente con microdelezione 3p25.3 ha presentato una convulsione febbrile e anomalie epilettiformi F-P-T sinistre. La RM-encefalo è risultata normale o con lievi anomalie morfostrutturali (ipoplasia del ponte, megacisterna magna, aumento del IV ventricolo, cisti aracnoidea). Sul versante neuropsichiatrico, tutti i pz presentano ritardo globale dello sviluppo/disabilità intellettiva (da lieve a grave); 4/11 pz autismo; 1 pz ADHD, 1 pz disturbo psicotico e 1 pz disturbo coreico.

L'epilessia può essere una manifestazione clinica presente nel disturbo *SETD5*-correlato e presenta caratteristiche varie che necessitano di ulteriori studi di caratterizzazione.

Bibliografia

- 1. Szczaluba K, Brzezinska M, Kot J, Rydzanicz M, Walczak A, Stawiński P, Werner B, Płoski R. SETD5 loss-of-function mutation as a likely cause of a familial syndromic intellectual disability with variable phenotypic expression. Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2322-7.*
- 2. Powis Z, Farwell Hagman KD, Mroske C, et al. Expansion and further delineation of the SETD5 phenotype leading to global developmental delay, variable dysmorphic features, and reduced penetrance. Clin Genet. 2018; 93:752–761*
- 3. Ahsan N, Desai A, Siddiqui O, Powers K. Expanding the Genotype and Phenotype of SETD5-Related Neurodevelopmental Syndrome. Pediatr Neurol. 2023 Jan; 138:25-26.*

Epilessia associata a parkinsonismo in mutazione del gene VARS2

M.L. Usai¹, P. Chessa¹, V. Floris¹, S. Todesco², P. Solla², D.G. Corda²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Cagliari, Cagliari

² Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università degli studi di Sassari, Sassari

Il gene VARS2 codifica per la valil-tRNA-sintetasi mitocondriale, enzima coinvolto nella sintesi dei complessi della catena respiratoria mitocondriale. Varianti patogenetiche di questo gene sono associate a diverse forme di encefalo-miopatie mitocondriali¹. La mutazione in omozigosi c.1100C > T di VARS2, che causa la sostituzione amminoacidica p.Thr367Ile, è stata finora descritta in otto pazienti con fenotipo variabile, caratterizzato principalmente da ritardo dello sviluppo, ipotonia, microcefalia e crisi epilettiche^{2,3}.

Descriviamo il fenotipo di due fratelli, portatori di tale mutazione, con epilessia farmaco-resistente ad esordio infantile e deficit cognitivo associato a sindrome bradicinetico-rigida, mioclono e segni cerebellari.

Paziente#1, 37 anni. Esordio di mioclono a otto anni. A dieci anni comparsa di crisi epilettiche, in sonno, caratterizzate da versione del capo a sinistra e successiva generalizzazione. Attualmente presenta un buon controllo delle crisi e un quadro caratterizzato da parkinsonismo e deambulazione atassica.

Paziente#2, 44 anni. Esordio a nove anni di crisi tonico-cloniche e crisi caratterizzate da rotazione di capo e occhi verso destra, clonie palpebrali e labiali e contrazioni della muscolatura frontale, seguite da clonie degli arti superiori, a frequenza quotidiana. Progressivo peggioramento clinico con nessun controllo delle crisi in politerapia e tetraparesi. In entrambi la RM encefalo ha evidenziato atrofia cerebellare e alterazioni della sostanza bianca periventricolare.

Tale report conferma la variabilità clinica, anche all'interno della stessa famiglia, associata alle mutazioni di VARS2, ed estende lo spettro fenotipico in particolare relativamente all'associazione tra epilessia e parkinsonismo. Inoltre, è significativo che dei dieci pazienti con tale mutazione descritti finora, cinque siano stati riscontrati nel Nord Sardegna².

Bibliografia

1. Bruni F, Di Meo I, Bellacchio E, Webb BD, McFarland R, Chrzanowska-Lightowlers ZMA, He L, Skorupa E, Moroni I, Ardisson A, Walczak A, Tyynismaa H, Isohanni P, Mandel H, Prokisch H, Haack T, Bonnen PE, Enrico B, Pronicka E, Ghezzi D, Taylor RW, Diodato D. Clinical, biochemical, and genetic features associated with VARS2-related mitochondrial disease. *Hum Mutat.* 2018 Apr;39(4):563-578. doi: 10.1002/humu.23398. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29314548; PMCID: PMC5873438.
2. Begliuomini C, Magli G, Di Rocco M, Santorelli FM, Cassandrini D, Nesti C, Deodato F, Diodato D, Casellato S, Simula DM, Dessì V, Eusebi A, Carta A, Sotgiu S. VARS2-linked mitochondrial encephalopathy: two case reports enlarging the clinical phenotype. *BMC Med Genet.* 2019 May 7;20(1):77. doi: 10.1186/s12881-019-0798-7. PMID: 31064326; PMCID: PMC6505124.
3. Pereira S, Adrião M, Sampaio M, Basto MA, Rodrigues E, Vilarinho L, Teles EL, Alonso I, Leão M. Mitochondrial Encephalopathy: First Portuguese Report of a VARS2 Causative Variant. *JIMD Rep.* 2018; 42:113-119. doi: 10.1007/8904_2018_89. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29478218; PMCID: PMC6226392.

Poster

**DIAGNOSI E TRATTAMENTO
DELL'EPILESSIA**

Efficacia e sicurezza del Perampanel: studio siciliano real life

S. Attardo, G. Atanasio, F. Lamanna, C. Martellino, O. Pardeo, A. Laganà, A. Labate

UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del movimento; Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia; Università degli Studi di Messina.

Perampanel (PER) è un nuovo farmaco anticrisi approvato per le crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, e per le crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti di età >12 anni (1). PER è un antagonista del recettore AMPA non competitivo con una lunga emivita (circa 105 h), che consente la somministrazione una volta al giorno (2).

Presso il Centro Epilessia di Messina, abbiamo reclutato in 18 mesi prospetticamente un gruppo di pazienti con epilessia focale o generalizzata. Sono state osservate l'efficacia clinica e la sicurezza del PER valutando la libertà dalle crisi, la riduzione delle crisi > 50%, il peggioramento delle crisi e la comparsa di effetti avversi.

Sono stati arruolati 26 pazienti (14M e 12F; età media 34 anni). Il 31% con epilessia focale (75% con epilessia temporale), mentre il 69% con epilessia generalizzata. Il 15% dei pazienti ha raggiunto la libertà dalle crisi. Il 61% ha presentato una riduzione > 50% del numero di crisi. Solo un paziente ha riferito vertigini. Nel 31% dei pazienti PER è stato aggiunto come secondo farmaco, mentre negli altri è stato aggiunto in pazienti già in terapia con 2 o più farmaci.

Il presente studio conferma la buona efficacia e tollerabilità del PER in associazione con 1 o più farmaci anticrisi in pazienti con epilessia focale e/o generalizzata, suggerendo come il PER sia più efficace se usato come prima terapia aggiuntiva, specialmente nei pazienti con epilessia del lobo temporale (3).

Bibliografia

1. Maguire, M., Ben-Menachem, E., Patten, A., Malhotra, M., & Ngo, L. Y. (2022). A post-approval observational study to evaluate the safety and tolerability of perampanel as an add-on therapy in adolescent, adult, and elderly patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 126, 108483. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108483>
2. Schulze-Bonhage A. (2015). Perampanel for epilepsy with partial-onset seizures: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(8), 1329–1337. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1061504>
3. Labate, A., Fortunato, F., giugno, A., Martino, I., Caligiuri, M. E., & Gambardella, A. (2021). Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study. *Neurological sciences*, 42(4), 1389–1394. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04636-7>

Mutazione HCN1 come nuovo target terapeutico del CBD

F. Banditelli¹, M.S. Dettori², S. Cossu², M. Asunis², D. Pruna²

1 Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Cagliari

2 Neurologia ed Epilettologia pediatrica, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

Presentiamo il caso di una paziente di 4 anni con encefalopatia epilettica e di sviluppo con fenotipo Dravet like esordito a 5 mesi con crisi febbrili e afebrili, seguite da regressione delle competenze e disturbo del neurosviluppo. Nonostante terapia farmacologica a dose appropriata, le crisi sono rimaste frequenti e prolungate, soprattutto in corso di febbre. Dopo introduzione del CBD in add on netto miglioramento clinico.

L'EEG, inizialmente nella norma, attualmente è scarsamente organizzato e presenta anomalie tipo POL e PP frontocentrotemporali bilaterali. RMN nella norma. Al pannello NGS mutazione de novo HCN1 variante c.881C>T, finora non descritta in letteratura.

Ha assunto i seguenti farmaci: LEV poi sospeso per inefficacia, sostituito con VPA, poi add-on con CLB con iniziale beneficio (circa 1-2 crisi al mese) seguito da nuovo peggioramento con frequenti e prolungate crisi febbrili e raramente afebrili, fino a stati epilettici focali. A maggio 2022 introdotto in add-on il CBD.

L'introduzione del CBD ha determinato netto miglioramento clinico: in 10 mesi ha presentato due brevi crisi generalizzate, senza necessità di rescue therapy e miglioramento delle competenze adattive.

Il gene HCN codifica per canali ionici Na-K espressi soprattutto a livello neuronale, implicati nel controllo dell'eccitabilità neuronale. Il CBD, aumentando il rilascio intracellulare di cGMP, potenzia indirettamente l'attività dell'HCN1. Inoltre, per l'elevata affinità con il GABA-A, crea un complesso con il recettore HCN1 e ne potenzia l'attività inibente. L'efficacia del CBD nella nostra paziente suggerisce l'utilità del CBD anche nelle forme di epilessia da mutazione HCN1A.

Bibliografia

- 1. S. Mayar, Direct regulation of hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated (HCN1) channels by cannabinoids*
- 2. C. Marini, HCN1 mutation spectrum: from neonatal epileptic encephalopathy to begin generalized epilepsy and beyond*
- 3. O. Olafuyi, Investigation of cannabidiol's potential targets in limbic seizures*

Caratterizzazione delle crisi psicogene non epilettiche in pazienti con disabilità intellettiva

M. Biggi¹, E. De Ponti², K. Turner¹, G. Tumminelli¹, F. La Briola¹, E. Zambrelli¹, E. Ricci^{1,2}, M.P. Canevini^{1,2}, V. Chiesa¹

¹ Centro Regionale Epilessia, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

Caratterizzare le crisi psicogene non epilettiche (PNES) [1] in pazienti con disabilità intellettiva (DI) per meglio comprendere questo sottogruppo di pazienti, spesso trascurato [2], e per identificare possibili differenze con il gruppo di controllo di pazienti con PNES e normale profilo cognitivo, che potrebbero ripercuotersi sulla gestione clinica [3].

Revisione retrospettiva di cartelle cliniche di pazienti di età > 14 anni e diagnosi di PNES (confermata da video-EEG) e sottoposti a valutazione neuropsicologica con indice QI, afferenti al Centro Epilessia di III livello dell'ASST San Paolo di Milano tra 2008 e 2021.

In base al QI sono stati individuati due gruppi, con cut-off di QI pari a 85: pazienti senza DI (n=30) e pazienti con DI di grado lieve-moderato, includendo soggetti con Funzionamento Intellettivo Limite (n=38). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi: in particolare non abbiamo osservato un aumento del ritardo medio alla diagnosi nel sottogruppo con DI (4,1 anni; DS = 4,8) o differenze nella prescrizione di farmaci anticrisi antecedente alla diagnosi tra i due gruppi. Approssimativamente 3 pazienti su 4 (72%) con DI hanno ricevuto una terapia di tipo cognitivo-comportamentale (CBT) e la prognosi era simile a quelli senza DI: cessazione nel 48%, riduzione nel 24% e persistenza nel 28%.

I pazienti con DI non hanno mostrato differenze rispetto a quelli senza DI per caratteristiche cliniche, decorso, prognosi ed efficacia della CBT. Questo dato si rivela di particolare interesse, confermando un possibile buon outcome anche nel sottogruppo di pazienti con DI, spesso non adeguatamente inquadrato e trattato.

Bibliografia

1. LaFrance Jr. WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. *Epilepsia*. 2013 Nov;54(11):2005-18.
2. Rawlings GH, Novakova B, Beal N, Reuber M. What do we know about non-epileptic seizures in adults with intellectual disability: A narrative review. *Seizure*. 2021 Oct; 91:437-46.
3. Ool JS van, Haenen AI, Snoeijen-Schouwenaars FM, Aldenkamp AP, Hendriksen JGM, Schelhaas HJ, et al. Psychogenic nonepileptic seizures in adults with epilepsy and intellectual disability: A neglected area. *Seizure - Eur J Epilepsy*. 2018 Jul 1; 59:67-71.

Epatocarcinoma in paziente con encefalopatia epilettica e di sviluppo ad esordio neonatale associata a deficit di PNPO in trattamento cronico con piridossal-5-fosfato

N. Specchio¹, A. Boiani¹, P. De Liso¹, I. Frattale², F. Vigevano¹

1 UOC di Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

2 Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma

L'encefalopatia epilettica e di sviluppo ad esordio neonatale associata a deficit di PNPO è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva. Il quadro clinico è caratterizzato da crisi ad esordio neonatale resistenti agli anticonvulsivanti e alla piridossina, per le quali è necessario assumere il piridossal-5-fosfato (P5P) in maniera cronica (1).

Di recente, l'overespressione di PNPO è stata correlata con lo sviluppo di alcune neoplasie (2) e sono stati descritti casi di cirrosi epatica in seguito a terapia con P5P (3).

Descriviamo il caso di una paziente con encefalopatia epilettica e di sviluppo ad esordio neonatale da deficit di PNPO (c.641dupA; p. Q214fs) deceduta all'età di 13 anni per epatocarcinoma. La paziente ha presentato crisi focali a carattere subentrante dalle prime ore di vita, controllate con l'introduzione del P5P (50 mg/Kg/die). Nel tempo, ogni tentativo di diminuzione del P5P ha provocato recidiva delle crisi. Dall'età di tre anni, comparsa di epatopatia con aumento indici di colestasi e riscontro ecografico di epatopatia cronica cirrogena ad andamento progressivo. All'età di 12 anni ha eseguito TC total body e biopsia epatica ed è stata posta diagnosi di epatocarcinoma con metastasi polmonari. La paziente è deceduta dopo pochi mesi.

A nostra conoscenza, non ci sono altri casi descritti in letteratura salvo osservazioni non pubblicate (1). Al momento, non è possibile stabilire se la patogenesi è da attribuire alla variante genetica o alla terapia. Considerato che non vi sono alternative terapeutiche al P5P, è necessario eseguire un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Bibliografia

1. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019
2. Zhang L, Li X, Zhang J, Xu G. Prognostic Implication and Oncogenic Role of PNPO in Pan-Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 21; 9:763674.
3. Sudarsanam A, Singh H, Wilcken B, Stormon M, Arbuckle S, Schmitt B, Clayton P, Earl J, Webster R. Cirrhosis associated with pyridoxal 5'-phosphate treatment of pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency. *JIMD Rep.* 2014.

Esperienza multicentrica in Veneto nell'utilizzo real-world di cenobamato

P. Bonanni¹, C. Zivelonghi², A. Peretti³, M. Caverzan¹, T. Zanoni², D. Polo³, A. Danieli¹, E. Osanni¹, F. Ferreri⁴, F. Darra⁵, F. Giopato⁶, A. Vidali⁶, G. Riccardo Rizzo⁷, E. Fontana⁸, V. Cima⁹, R. Buono¹⁰, M. Turatti¹¹, N. Casula¹², A. Lupato¹³, A. Bolzan¹⁴, D. Idone¹⁵, M. Zamagni¹⁶, V. Manfioli¹⁶, E. Greco¹⁷, C. Ferrati¹⁸, L. Nardetto¹⁸, R. Bombardi¹⁴, M. Ottina¹⁹, S. Lattanzi²⁰, F. Ranzato³, F. Dainese²¹

1 UOC di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Polo di Conegliano

2 Neurologia A, OCM B.go Trento, AOUI Verona

3 Centro per la diagnosi e la cura delle epilessie dell'adulto, U.O.C. Neurologia AULSS 8 Berica, Vicenza

4 Unit of Neurology, Unit of Clinical Neurophysiology, Study Center of Neurodegeneration (CESNE),

Department of Neuroscience, University of Padova, 35128 Padova, Italy and Department of Clinical

Neurophysiology, Kuopio University Hospital, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio

5 Child Neuropsychiatry Unit, Department of Engineering for Innovation Medicine, University of Verona

6 UOC Neurologia, Ospedale di Treviso, ULSS 2, Treviso

7 UOC Neurologia, Ospedale di Venezia, ULSS 3 Serenissima, Venezia

8 UOS Epilettologia Infantile, UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

9 UOC Neurologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa

10 UOC Neurologia AULSS8 Berica, Arzignano

11 UOC Neurologia B, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona, Sede di Borgo Roma

12 UOC Neurologia, Ospedale dell'Angelo, ULSS3 Serenissima Mestre

13 UOC Neurologia, Ospedale di Legnago, ULSS9 Scaligera Legnago

14 UOC Neurologia, Ospedale Altovicentino, ULSS 7 Pedemontana, Santorso

15 Neurologia, AULSS 9, Peschiera

16 UOC di Neurologia, Ospedale di Rovigo, ULSS 5 Polesana, Rovigo

17 UOC Neurologia, Ospedale Magalini Villafranca di Verona, ULSS9 scaligera

18 UOC Neurologia, AOPD Ospedale S. Antonio, Padova

19 Ambulatorio Epilessia, ULSS6 Euganea

20 SOD Clinica Neurologica, Azienda ospedaliero universitaria delle Marche, Ancona

21 UOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedale, Università Padova

Cenobamato è indicato come terapia aggiuntiva in pazienti adulti affetti da epilessia focale non controllata da almeno 2 farmaci, ed è prescrivibile da fine giugno 2022. Riportiamo l'esperienza di 16 centri veneti nell'utilizzo del farmaco.

Sono stati raccolti i dati demografici e clinici di tutti i pazienti adulti con prescrizione di cenobamato seguiti presso i centri aderenti.

Sono stati reclutati 155 pazienti (89 maschi, 66 femmine), età media 37 anni (range 18-71) che avevano assunto mediamente 8 farmaci (2-18); 15 pazienti con precedente chirurgia dell'epilessia, 19 con VNS. Cenobamato è stato associato mediamente a 3 farmaci (1-6) alla dose mediana di 150 mg a 3 mesi e di 200 mg a 6. Il numero medio delle crisi nelle 12 settimane pre-trattamento era 26 (2-1080). 80 pazienti hanno un follow-up di 3 mesi e 27 di 6. A 3 e 6 mesi rispettivamente il 46% e 70 % aveva avuto una riduzione del 50% delle crisi, il 26 % e il 44% superiore al 75% e il 12,5% e 11% erano seizure free (SF). A 6 mesi nessun paziente aveva sospeso cenobamato, il 50% aveva ridotto uno dei farmaci concomitanti. Il 40% a 3 mesi e il 52% a 6 mesi aveva sospeso almeno un farmaco. Il 24% ha riportato eventi avversi non severi (sonnolenza, vertigini, disturbi del visus).

Cenobamato conferma una buona efficacia con una significativa quota di SF, dimostra inoltre un buon profilo di tollerabilità con una alta retention-rate e consente la riduzione del carico farmacologico nella maggior parte dei pazienti.

Bibliografia

1. Rosenfeld WE, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Krauss GL, Sperling MR, Vossler DG, Klein P, Wechsler R. Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: Effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications. *Epilepsia*. 2021 Dec;62(12):3016-3028.
2. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1099-1108.
3. Villani F, Cianci V, Di Bonaventura C, Di Gennaro G, Galimberti CA, Guerrini R, La Neve A, Mecarelli O, Pietrafusa N, Specchio N, Vigevano F, Perucca E. Use of cenobamate for the treatment of focal epilepsy: an Italian expert opinion paper. *Expert Rev Neurother*. 2022 Nov-Dec;22(11-12):935-940.

Efficacia del Perampanel nel controllo delle crisi con assenza e miocloniche nelle epilessie generalizzate idiopatiche o da causa nota: nostra esperienza di pratica clinica quotidiana

M. Boscarino^{1,2}, L. Ricci^{1,2}, F. Narducci^{1,2}, J. Lanzone^{3,4}, B.M. Sancetta^{1,2}, M. Tombini^{1,2}, G. Assenza^{1,2}

Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico, via Álvaro del Portillo 21, 00128 Roma

Unità di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, via Álvaro del Portillo 200, 00128 Roma

Unità di Riabilitazione, Ospedale ONLUS FERB, Trescore Balneario, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Il Perampanel (PER) è un farmaco ad ampio spettro d'azione che agisce come antagonista non competitivo dei recettori AMPA del glutammato. Oltre la sua nota efficacia nel trattamento delle crisi tonico-clonico generalizzate, numerosi studi osservazionali sembrano supportare il suo utilizzo anche nelle crisi con assenza e miocloniche.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva nel nostro Centro per valutare efficacia e safety di PER come terapia di add-on in persone con epilessia generalizzata idiopatica (IGE) o da causa nota.

12 pazienti sono stati inclusi nell'analisi (di cui 3 con epilessia mioclonica giovanile, una sindrome peri-oral myoclonia with absence seizures ed una sindrome del cromosoma 20 ad anello). L'età media era di 30,2 anni con durata media di malattia di 17,2 anni. Il dosaggio medio di PER raggiunto è stato di 5,4 mg/die (range 2-10 mg/die). Dopo l'introduzione del PER, il 100% dei pazienti è risultato responder (riduzione della frequenza delle crisi > 50%) per le crisi TCG, il 50% (3/6) per le mioclonie ed il 33% (3/9) per le assenze. Il tasso di seizure-freedom è stato, rispettivamente: 77% (7/9) per le crisi TCG e 16% (1/6) per le mioclonie; nessun paziente è risultato libero dalle assenze. Il retention rate è stato dell'83% (10/12), con il 42% dei pazienti che ha riportato effetti collaterali lievi (insonnia ed irritabilità).

La nostra esperienza real-life, seppur in un campione ristretto, supporta l'efficacia e la sicurezza del PER nel trattamento delle crisi miocloniche ed, in minor misura, delle crisi con assenza.

Bibliografia

1. Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, et al. Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel: A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures. *CNS Drugs*. 2021;35(8):821-837. doi:10.1007/s40263-021-00831-y
2. Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, et al. Exploring the Evidence for Broad-Spectrum Effectiveness of Perampanel: A Systematic Review of Clinical Data in Generalised Seizures. *CNS Drugs*. 2021
3. Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*. 2019;60 Suppl 1:22-36. doi:10.1111/epi.14456

Utilizzo di Perampanel in soluzione orale per epilessia resistenti a trattamento anticrisi endovenoso

G. Bruschi¹, F. Ferreri^{1,2}, B. Kassabian¹, L. Pellegrino¹, D. Seppi¹, S. Favaretto¹, M. Corbetta¹, F. Dainese¹

¹ Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (AOUPD), Università degli studi di Padova, Via Nicolò Giustiniani 5, 35128 Padova

² Dipartimento di Neurofisiologia Clinica, Ospedale Universitario di Kuopio, Università della Finlandia Orientale, Kuopio

Perampanel (PER) è un antagonista non competitivo dell'acido beta-ammino-3propionico (AMPA) con efficacia dimostrata nel trattare lo stato epilettico in modelli animali.

L'out-come dello studio è definire la risposta al trattamento con PER a diversi dosaggi, in pazienti con stato epilettico super-refrattario (SESR).

Studio retrospettivo su pazienti in SESR trattati con PER. La risposta al trattamento è stata definita sulla base di (1) attenuazione del pattern ictale EEG-grafico entro 96 ore dalla prima somministrazione di PER e (2) sopravvivenza alla dimissione. La popolazione è stata successivamente divisa in due gruppi in base al dosaggio di PER (cut-off 24 mg) per confrontare la risposta al trattamento.

Un totale di 10 pazienti è stato incluso nello studio (90% F, 10% M, età media 62.2 anni \pm 19.08, 40% con stato epilettico focale motorio, 60% con stato epilettico convulsivo generalizzato). PER è stato somministrato con dose di carico media di 15 mg \pm 7.96, ad una media di 282 \pm 392.20 ore dall'inizio dello SESR ed in media come 5.5 \pm 1.5 farmaco anticrisi utilizzato. Sulla popolazione totale i responder sono risultati essere 5 valutando l'EEG (50%), 9 considerando la sopravvivenza alla dimissione (90%). Nel gruppo trattato con PER 24 mg (4), sono risultati responder rispettivamente (100%) e (100%), mentre nel gruppo trattato con PER < 24 mg (6), sono risultati responder (16.7%) e (83.3%).

Nonostante i limiti dovuti all'esiguità del campione, PER si è rivelato un trattamento efficace nel trattare SESR, in particolare alla dose di 24 mg.

Bibliografia

1. Brigo, Francesco et al. "Perampanel in the treatment of status epilepticus: A systematic review of the literature." *Epilepsy & behavior: E&B* vol. 86 (2018): 179-186. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.004
2. Newey, Christopher R et al. "Super-Refractory Status Epilepticus Treated with High Dose Perampanel: Case Series and Review of the Literature." *Case reports in critical care* vol. 2019 3218231. 2 Sep. 2019, doi:10.1155/2019/321823

Crisi distoniche indotte dal movimento: un caso di “epilessia dei gangli della base” legata a mutazione del gene PRRT2

L. Buttarelli, A. Giordano, A. Tessitore, G. Tedeschi

Prima Divisione di Neurologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Maschio, 17 anni, anamnesi familiare e fisiologica non contributive, riferisce da un anno episodi pluriquotidiani della durata di 20 secondi, di movimenti distonico/torsionali generalizzati scatenati da emozioni o movimenti improvvisi durante i quali mantiene il contatto con l'ambiente esterno. L'obiettività neurologica, gli esami di laboratorio di routine e la RM encefalo risultavano nella norma. Porta in visione un esame EEGRAFICO che mostrava elementi aguzzi isolati o organizzati in brevi raggruppamenti in sede frontocentro-temporale bilaterale. Aveva precedentemente ricevuto diagnosi di epilessia e gli era stata prescritto Valproato (800 mg/die) con scarso beneficio. Una video-EEG eseguita presso la NS non evidenziava correlati corticali dei parossismi clinici. Venivano quindi prese in considerazione altre possibili cause di episodi critici a genesi non epilettica di tipo distonico indotte da stimoli esterni. L'analisi genetica evidenziava una mutazione causativa del gene PRRT2. La terapia con Oxcarbazepina (600 mg/die) determinava una completa risoluzione degli episodi al follow-up a 12 mesi.

Le mutazioni di PRRT2 sono potenzialmente responsabili oltre che di crisi epilettiche, anche di discinesia parossistica (PD), che si caratterizza per distonie generalizzate a consapevolezza conservata, improvvise e di breve durata. I parossismi possono essere indotti da movimenti rapidi/cambi di direzione/accelerazioni (forma chinesigenica-PKD-), da sforzo protratto (forma da esercizio-PED-) o da sostanze psicostimolanti/stress/privazione di sonno (forma non chinesigenica-PKND-). Alcune delle mutazioni genetiche descritte riguardano canali ionici (KCNMA), trasportatori di soluti (SLC2A1 e GLUT-1) o altre proteine (PRRT2, e MR-1).

Bibliografia

1. *Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. Brain. 2015 Dec;138(Pt 12):3476-95. doi: 10.1093/brain/awv317. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26598493.*
1. *Ebrahimi-Fakhari D, Moufawad El Achkar C, Klein C. PRRT2-Associated Paroxysmal Movement Disorders. 2018 Jan 11. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 29334453.*
2. *Becker F, Schubert J, Striano P, Anttonen AK, Liukkonen E, Gaily E, Gerloff C, Müller S, Heußinger N, Kellinghaus C, Robbiano A, Polvi A, Zittel S, von Oertzen TJ, Rostasy K, Schöls L, Warner T, Münchau A, Lehesjoki AE, Zara F, Lerche H, Weber YG. PRRT2-related disorders: further PKD and ICCA cases and review of the literature. J Neurol. 2013 May;260(5):1234-44. doi: 10.1007/s00415-0126777-y. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23299620.*

Perampanel per il trattamento dello stato epilettico focale non motorio

C. Calvello¹, MG. Palmieri², G. Vietri², S. Maio², F. Izzi², F. Placidi^{1,2}, A. Pagano², A. Castelli², N.B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

1 Dipartimento Medicina dei sistemi, Università di Roma Tor Vergata

2 Centro Epilessia, Unità di Neurologia, Policlinico Tor Vergata

Lo stato epilettico (SE) è un'emergenza neurologica che necessita di un trattamento immediato. Il Perampanel agisce come antagonista selettivo, non competitivo, dei recettori AMPA. Nonostante il farmaco dimostri efficacia e sicurezza nel trattamento dello SE in modelli preclinici, i dati clinici sono limitati ma incoraggianti.¹⁻³

Uomo di 50 anni, con storia di potus. Da 10 anni crisi tonico-cloniche generalizzate, con una frequenza di circa 4 episodi/anno, non in terapia per scarsa compliance. In seguito ad astensione alcolica ed alla mancata assunzione di terapia, il paziente accedeva al PS del nostro Policlinico in quanto presentava stato confusionale seguito da crisi focali motorie subentranti. Eseguiva TC cranio negativa per eventi acuti. L'EEG evidenziava anomalie subcontinue e pseudoritmiche sulle regioni fronto-centro-temporali di destra con contestuale deviazione del capo verso sinistra e clonie facio-brachiali omolaterali. Veniva somministrato diazepam 10 mg/ev con remissione delle clonie ma persistenza dell'attività parossistica EEGrafica. La somministrazione di levetiracetam 2000 mg/ev e lacosamide 200 mg/ev non modificava il quadro EEG mostrante uno SE focale non motorio. La RM encefalo documentava sfumata iperintensità in T2 in sede corticale fronto-parietale destra compatibile con danno post-critico. Per la contestuale alterazione della funzionalità epatica evidente agli esami ematochimici, si sceglieva di posizionare sondino naso-gastrico e di somministrare Perampanel 16 mg/die in soluzione orale, che determinava risoluzione dello SE. L'esame elettroencefalografico di controllo evidenziava infatti unicamente sporadiche anomalie intercritiche in sede fronto-centro-parietale destra.

Il Perampanel può rappresentare una valida alternativa per la gestione dello SE refrattario e super-refrattario.^{2,3}

Bibliografia

1. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2022 Mar; 128:108583.
2. Lim SN, Wu T, Tseng WJ, Chiang HI, Cheng MY, Lin WR, Lin CN. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol.* 2021 Oct;268(10):3744-3757.
3. Ho CJ, Lin CH, Lu YT, Shih FY, Hsu CW, Tsai WC, Tsai MH. Perampanel Treatment for Refractory Status Epilepticus in a Neurological Intensive Care Unit. *Neurocrit Care.* 2019 Aug;31(1):24-29.

Una Survey Nazionale sulla Gestione e il Trattamento dello Stato Epilettico in Età Pediatrica

G. Cannizzaro¹, P. Costa², C. Zanus², A. Riva³, D.I. Battaglia⁴, D.M. Cordelli⁵, S. Sartori⁶, F. Darra⁷, R. Vittorini⁸, M. Mastrangelo⁹, S. Olivotto¹⁰, C. Marini¹¹, L. Fusco¹², A. Rosati¹ e Italian Pediatric Status Epilepticus (IPSE) Group.

1 Centro di Eccellenza in Neuroscienze, AOU Meyer – IRCCS, Firenze;

2 IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

3 IRCCS Giannina Gaslini, Genova

4 IRCCS Gemelli, Roma

5 Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

6 AOU di Padova, Padova

7 AOUI di Verona, Verona

8 Ospedale Regina Margherita, Torino

9 IRCCS Policlinico San Donato, Milano

10 Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

11 Ospedale Salesi, Ancona

12 IRCCS Bambino Gesù, Roma

Lo stato epilettico (SE) è un'emergenza neurologica che prevede il coinvolgimento di più figure specialistiche e il cui trattamento varia da ospedale a ospedale e spesso da specialista a specialista, anche all'interno della stessa struttura. L'obiettivo è quello di analizzare le differenze in termini di gestione e trattamento su scala nazionale.

Un questionario di 31 domande esplorative sulla gestione e trattamento dello SE pediatrico è stato inviato a 170 professionisti operanti in 47 ospedali di 36 città in 18 regioni. Sono stati valutati: setting operativo e livello di intensità di cura della struttura, disponibilità EEG e strumenti diagnostici, disponibilità del personale medico, tipo di trattamento di I, II e III linea, uso di protocolli interni o linee guida, modalità di censimento dello SE e numero di SE/anno.

DEA e RIA pediatrico sono presenti nell'84% e 73% dei centri, rispettivamente; EEG in urgenza è disponibile nel 61,5%; le BDZ sono utilizzate come primo farmaco nel 89%, PHT e LEV come II linea in circa il 90%; nel 71,8% l'anestetico è utilizzato dopo il fallimento di almeno due farmaci di II linea; il 16,7% si spinge fino alla suppression-burst ma in meno del 50% dei casi l'anestetico viene somministrato sotto EEG; il 78% segue un protocollo interno o linee guida; nella metà dei centri vengono trattati fino ad un massimo di 20 SE l'anno.

Emerge un'omogeneità nella gestione e trattamento dello SE pediatrico nei centri partecipanti; la non disponibilità dell'EEG rappresenta la maggior limitazione.

Bibliografia

1. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol.* 2020 Sep;37(5):429-433.
2. Christina M Kowoll, Matthias Klein, Farid Salih, Gereon R Fink, Henning R Stetefeld, Oezguer A Onur, Michael P Malter, On Behalf Of The Ignite Group. IGNITE Status Epilepticus Survey: A Nationwide Interrogation about the Current Management of Status Epilepticus in Germany. *J Clin Med.* 2022 Feb 22;11(5):1171.
3. Marguerite Tyson, Rebecca Trenear, Sophie Skellett, Ian Maconochie, Niall Mullen. Survey About Second-Line Agents for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *Pediatr Emerg Care.* 2022 May 5.

Encefalite autoimmune: l'importanza di una diagnosi clinica precoce. Probabile encefalite anti NMDAR?

L. Celli, V. Durante, E. Leopizzi, S. Vergine, S. La Spada, V. De Marco, A. Rini

UOC Neurologia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

L'encefalite autoimmune comprende alterazioni cognitivo-comportamentali, crisi epilettiche e disturbi del movimento spesso distintivi, tali da consentirne un precoce riconoscimento^{1 2 3}.

Donna di 22 aa, con esordio acuto di stato confusionale, agitazione psicomotoria e ricovero coatto in psichiatria. Successiva rapida comparsa di crisi epilettiche focali senza e con secondaria generalizzazione e disordine del movimento (mioclonie polidistrettuali, a tipo "fibrillazioni muscolari", prive di correlato EEG). Le caratteristiche cliniche in rapida evoluzione ed una attività lenta ed epilettiforme focale sulle regioni temporali all'EEG, facevano sospettare una encefalite autoimmune. Il riscontro di alterazioni temporali mesiali bilaterali alla RMN nelle sequenze a TR lungo ed un iperaccumulo di tracciante a sede temporo-mesiale dx alla PET-FDG encefalo, confermavano l'orientamento clinico. Si avviava precocemente terapia immunomodulante (ciclo steroideo e successivo ciclo di Ig e.v.). Negative le indagini liquorali (esame chimico-fisico, colture, ricerca di virus neurotropi). Negativa la ricerca sierica di anticorpi anti-antigeni neuronali di superficie ed intracellulari. Il follow-up clinico-strumentale di 30 mesi, in corso di terapia con levetiracetam e lacosamide, ha evidenziato normalizzazione dei reperti elettroencefalografici e di neuroimaging, senza recidive cliniche.

Il precoce trattamento immunomodulante ha consentito rapida risoluzione delle alterazioni cognitivo-comportamentali, delle crisi epilettiche (giorni) e del disturbo del movimento (settimane).

Una diagnosi "possibile" o "probabile" di encefalite autoimmune, secondo i criteri elaborati da Graus et al.¹, consentono l'avvio precoce della terapia immunomodulante. La negatività della ricerca di anticorpi specifici non deve ritardare la terapia e non esclude la diagnosi^{1 2 3}.

Bibliografia

1. Prof. Francesc Graus, MD, Maarten J Titulaer, MD, Ramani Balu, MD, Susanne Benseler, MD, Prof. Christian G Bien, MD, Tania Cellucci, et al, "A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis" *Lancet Neurol* 2016; 15:391-404
2. Uy CE, Binks S, Irani SR, "Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management", *Pract Neurol* 2021; 21: 412-423
3. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M, "Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis", *Autoimmun Rev.* 2022 Apr; 21 (4): 103057

Perampanel come unico add on in una paziente con epilessia mioclonica giovanile e comorbidità psichiatrica

A. Cervellino, N. Paciello

UOC Neurologia, Dipartimento Neurochirurgico - Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo-Potenza

Valutare efficacia e tollerabilità di Perampanel (PER) come unico add-on in una paziente con epilessia mioclonica giovanile in scarso controllo e disturbo d'ansia.

In una paziente di 58 anni affetta da epilessia mioclonica giovanile e disturbo d'ansia in terapia con Levetiracetam 3000 mg/die, Clobazam 10 mg/die e Lorazepam 2.5 mg/die, con scarso controllo delle crisi, è stato introdotto Perampanel al dosaggio di 4 mg (dose iniziale: 2 mg). Frequenza delle crisi, EEG, eventi avversi generali e psichiatrici, qualità del sonno (PSQI), sonnolenza diurna (ESS) sono stati valutati a 6, 12, 24 e 36 mesi.

Dopo un mese la paziente sospendeva Clobazam e Lorazepam. Continuava ad assumere Alprazolam 2 mg RP per disturbo d'ansia. A 6 mesi completo controllo delle crisi e miglioramento dell'ansia, sonno notturno regolare e di buona qualità, senza significativi effetti collaterali. A 12 e 24 mesi la paziente stava continuando ad assumere regolarmente PER 4 mg/die con beneficio (sospeso Alprazolam). Normalizzazione dell'EEG. Dopo due anni e 6 mesi dall'inizio di PER un peggioramento della frequenza delle crisi veniva riferito, in seguito a periodo stressante, con ripresa di assunzione di Alprazolam e sonnolenza diurna. Si decideva incremento del PER a 6 mg/die. Dopo 6 mesi la paziente riferiva assenza di crisi, miglioramento dell'ansia e della sonnolenza diurna (sospeso Alprazolam).

PER si è dimostrato efficace e ben tollerato in una paziente con epilessia mioclonica e disturbo d'ansia consentendo la sospensione del trattamento con benzodiazepine, con miglioramento della sonnolenza diurna.

Bibliografia

- 1. Gasparini S, et al. Effectiveness of perampanel as the only add on : retrospective , multicenter, observational real life study on epilepsy patients – Epilepsia open- 2022*
- 2. Villanueva V, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study- Epilepsia - 2018*

Il trattamento con cannabidiolo è associato al miglioramento del profilo neuropsichiatrico nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut

S. Cipollone¹, F. Dono¹, G. Evangelista¹, S. Consoli¹, C. Corniello¹, S. De Angelis¹, D. Liviello¹, M. Onofri¹, F. Anzellotti¹, S. Sensi^{1,2,3}

1 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara
2 Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara
3 Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine, Irvine

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una sindrome epilettica caratterizzata da farmacoresistenza con esordio in infanzia. Essa è associata a comorbidità psichiatriche tra cui prevalgono depressione e ansia. Il cannabidiolo (CBD) è un fitocannabinoide con proprietà anticonvulsivanti in assenza di effetti psicoattivi. Questo studio mira a valutare gli effetti neuropsichiatrici del trattamento con olio altamente purificato di CBD in pazienti adulti affetti da LGS

Pazienti con diagnosis di LGS sono stati consecutivamente arruolati presso il Centro Epilessia "G. d'Annunzio" di Chieti. Gli effetti neuropsichiatrici del CBD sono stati monitorati utilizzando la Beck Inventory Scale (BDI) e il Beck Anxiety Inventory (BAI) alla visita basale e al follow-up di 6 mesi.

Sono stati arruolati sette pazienti (età: 25,4±8,2 anni). Il dosaggio medio di CBD era di 7,5 mg/kg/die (IQR: 5-10). La durata mediana dell'epilessia era di 18,2±5,2 anni. Al basale, 3 pazienti hanno mostrato una depressione di grado lieve in base allo score BDI (mediana: 17, IQR: 8-18). Al follow-up a 6 mesi, la scala BDI ha mostrato un notevole miglioramento dei sintomi depressivi (mediana: 8; IQR: 5-10). Al basale, la scala BAI al basale ha evidenziato un punteggio mediano di 9 (IQR: 5-22). Al follow-up di 6 mesi, il trattamento con CBD è stato associato a un notevole miglioramento alla scala BAI (mediana: 4; IQR: 2-10). Nell'intera coorte è stata osservata una riduzione della frequenza delle crisi >50%.

Il trattamento con CBD è associato a una ridotta frequenza e gravità dei sintomi neuropsichiatrici nei pazienti con LGS.

Bibliografia

1. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1264:93-110. doi:10.1007/978-3-030-57369-0_7
2. Lehner J, Frueh JS, Datta AN. Sleep quality and architecture in Idiopathic generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022; 65:101689. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101689
3. Grigg-Damberger M, Foldvary-Schaefer N. Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021; 116:107735. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107735

Target molecolari del Cannabidiolo e applicazioni cliniche: studio pilota

R. Coa¹, L. Polizzi¹, C. Manca², M. Puligheddu¹

¹ SC Neurologia, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU Cagliari

² Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

Studi in vivo ed in vitro hanno mostrato l'attività anticonvulsivante (riduzione dell'eccitabilità neuronale) del Cannabidiolo tramite diversi target molecolari: controllo della concentrazione di calcio e adenosina intracellulare; azione sul GPR55 (S. Dravet); modulazione della via di mTOR (Sclerosi Tuberosa); affinità per i recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}; blocco dei recettori oppioidi δ e μ .^{1,2}

Sono stati selezionati soggetti adulti farmacoresistenti afferenti al Centro Epilessia AOU Cagliari; il CBD è stato titolato come da scheda tecnica³; a 3, 6 e 12 mesi valutazione diario crisi, effetti avversi, esami ematici.

Selezionati 9 soggetti farmacoresistenti (8 con LGS, 1 con DS) di 23–51 anni in terapia con 2–5 farmaci anticrisi (Clobazam, Valproato, Lacosamide, Felbamato, Rufinamide e Carbamazepina), 4 portatori di VNS; 1 sottoposto a chirurgia dell'epilessia. 89% era in terapia a 1 anno, 11% ha sospeso per intolleranza ed inefficacia. 44% ha presentato una riduzione delle crisi a 3 mesi del 43–79%: di questi, a 1 anno 11% ha presentato una riduzione del 53%, 22% del -50–70%, 22% una riduzione <50%, 22% un peggioramento della frequenza delle crisi.

Nei nostri dati il CBD è efficace sul miglioramento della frequenza delle crisi mensili nel 78% dei soggetti. L'azione come agonista diretto sui recettori TRPV₁, espressi sui neuroni afferenti vagali spiegherebbe la sinergia con VNS. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (Carbamazepina) può ridurre la concentrazione di CBD limitandone l'efficacia. CBD ha un elevato potenziale ma è necessario individuare biomarcatori predittivi di efficacia per selezionare soggetti potenzialmente responders.

(max 250 parole / titolo, autori, affiliazioni, bibliografia esclusi)

Bibliografia

1. Devinsky O, Robota Cilio M, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders HHS Public Access. *Epilepsia*. 2014; 55(6):791–802.
2. Franco V, Bialer M, Perucca E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. *Neuropharmacology [Internet]*. 2021; 185(December 2020):108442. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108442>
3. Epidiolex [Internet]. 2020. Available from: [https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/VV-MED-03633_EPIDIOLEX_\(Cannabidiol\)_USPI.pdf](https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/VV-MED-03633_EPIDIOLEX_(Cannabidiol)_USPI.pdf)

In medio stat virtus? Uso del perampanel in bolo “moderato” in un caso di stato di male epilettico super-refrattario (dell’anziano)

E. Colosimo, E. Le Piane, A. Clodomiro, D. Bosco

UO Neurologia e Stroke Unit AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro

Efficacia e tollerabilità del Perampanel (PER) in add-on nel trattamento dello stato di male epilettico refrattario (RSE) e super-refrattario (SRSE) sono oggetto di dibattito internazionale. I dati riguardanti la dose di carico inferiore ai 12 mg sono insufficienti. Noi descriviamo un caso di stato di SRSE regredito dopo PER a dosaggio inferiore a 12 mg.

Un uomo di 67 anni, con esiti di ictus ischemico temporo-occipitale dx, in trattamento da 2 anni con Levetiracetam (LEV) (posologia 4000 mg/die), presenta, in corso di febbre, crisi focali motorie dx che evolvono in 48 ore in RSE nonostante boli ripetuti di midazolam e l’aggiunta di Lacosamide (LCM) (dose di carico fino a 400 mg ev). Il paziente, intubato, viene posto in sedazione con Midazolam (0.2 mg/Kg/h). Vengono escluse cause infettive e tossico/dismetaboliche. Ripetuti tentativi di sospensione del Midazolam risultano infruttuosi per il riemergere delle crisi pertanto viene introdotto PER (dose di carico da 8 a 10 mg via SNG). Dopo 13 giorni si osserva la cessazione clinica ed EEGrafica dello status. Il dosaggio plasmatico del Perampanel risulta nel range terapeutico. Non si registrano eventi avversi. Lo studio seriato di RM encefalo mostra un quadro transitorio di iperintensità DWI/FLAIR corticale temporale sx come epifenomeno dello stato di male. Il paziente viene dimesso con PER (posologia 8 mg), LCM (posologia 400 mg), LEV (posologia 4000 mg).

Presentiamo questo caso per evidenziare come il PER, in bolo orale, anche a dosaggio non elevato possa rappresentare una opzione nella gestione dello SRSE; ulteriori segnalazioni e strutturati studi saranno utili a verificare tale ipotesi.

Bibliografia

1. *Francesco Brigo et al, Perampanel in the treatment of status epilepticus: a systematic review of the literature. Epilepsy Behav 2018; 86: 179-186*
2. *Adam Strzeleczyk et al, Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. Acta Neurol Scand. 2019; 139: 369-376*
3. *Lim SN et al, Efficacy and safety of Perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. J Neurol 2021; Oct: 268: 3744-3757*

Diagnosi e trattamento della late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): revisione sistematica

C. Corniello^{1,2}, F. Dono^{1,2,3}, G. Evangelista^{1,2,3}, S. Consoli^{1,2,3}, S. De Angelis^{1,2}, S. Cipollone^{1,2}, D. Liviello^{1,2}, G. Polito¹, S. Melchiorre¹, M. Russo^{1,3}, F. Anzellotti², M. Onofri^{1,3}, S. L. Sensi^{1,3,4}

1 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti

2 Epilepsy Center, "SS Annunziata" Hospital, Chieti

3 Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology – CAST, University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara

4 Institute for Advanced Biomedical Technologies, University of Chieti-Pescara, Chieti

Le late onset myoclonic epilepsy in Down Syndrome (LOMEDS) è un'epilessia progressiva caratterizzata da mioclono corticale, crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) e graduale declino cognitivo, con esordio dopo i 40 anni. Nella presente revisione sistematica abbiamo analizzato i dati disponibili in letteratura sul management diagnostico-terapeutico dei pazienti con diagnosi di LOMEDS.

Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura, al fine di identificare le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e le strategie terapeutiche adottate in pazienti con LOMEDS. I seguenti database sono stati utilizzati: PubMed, Google Scholar, EMBASE, CrossRef. Il protocollo è stato registrato su PROSPERO (codice di registrazione: CRD42023390748).

Sono stati inclusi 46 pazienti. La diagnosi di demenza di Alzheimer (AD) ha preceduto l'insorgenza dell'epilessia in quasi tutti i casi. Sono state riportate crisi miocloniche (MS) in tutti i pazienti, con 28 casi in associazione a GTCS. L'EEG ha mostrato un rallentamento diffuso theta/delta con sovrainposte punte e polipunte-onda generalizzate. Un quadro di atrofia corticale diffusa è stato osservato nei 34 pazienti sottoposti ad indagini neuroradiologiche. Farmaci anticomiziali (ASMs) in monoterapia sono stati utilizzati in 27 pazienti, con necessità di add-on nei restanti casi. In 17 casi si è osservata una riduzione della frequenza delle crisi.

Un possibile ruolo eziopatogenetico alla base dell'insorgenza della LOMEDS potrebbe essere imputato alle alterazioni corticali indotte dall'AD. L'EEG rimane l'indagine più importante da eseguire. Una significativa percentuale di pazienti sviluppa un'epilessia refrattaria alla terapia, e in tal contesto, gli anticomiziali modulanti il sistema glutammatergico possono rappresentare una buona opzione terapeutica.

Bibliografia

1. Altuna, M.; Giménez, S.; Fortea, J. *Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity*. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2776. <https://doi.org/10.3390/jcm10132776>
2. Lott, I.T.; Doran, E.; Nguyen, V.Q.; Tournay, A.; Mousesyan, N.; Gillen, D.L. *Down Syndrome and Dementia: Seizures and Cognitive Decline*. *J. Alzheimer's Dis.* 2012, 29, 177–185.
3. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, D'Aniello A, Verrotti A, Marrelli A, Ricci L, Lanzone J, Di Lazzaro V, Bilo L, Coppola A. *Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature*. *Front Neurol.* 2021 Mar 24; 12:630366.

L'asse microbiota-intestino-cervello: una proposta di protocollo per l'utilizzo di probiotici in pazienti con epilessia farmacoresistente

S. Covino¹, C. Calvello¹, M. Fernandes¹, F. Placidi^{1,2}, F. Izzi², A. Castelli², A. Pagano², N. B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

1 Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli studi di Roma "Tor Vergata", Roma

2 Centro di Epilessia, UOC di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

Il microbiota intestinale è coinvolto in numerosi processi fisiologici e patologici, compresi quelli che implicano un interessamento del sistema nervoso centrale. Studi recenti mostrano che la disfunzione/disbiosi intestinale possa essere coinvolta nella patogenesi dell'epilessia. In questo ambito è stata evidenziata l'azione benefica sull'epilessia farmacoresistente della ricostituzione del microbioma intestinale tramite il trapianto di microbiota fecale, l'intervento probiotico o l'utilizzo della dieta chetogenica¹.

L'obiettivo primario di questo protocollo pilota è quello di valutare l'effetto dei probiotici (alfalattoalbumina e butirrato) sulla frequenza delle crisi epilettiche. Gli obiettivi secondari sono la valutazione dell'effetto dei probiotici sul microbiota intestinale, sui sintomi (disturbi del sonno, ansia e depressione) che sono frequentemente riferiti e sulla qualità della vita dei pazienti con epilessia farmacoresistente.

Saranno inclusi 15 pazienti con epilessia farmacoresistente, maschi e femmine, di età ≥ 18 anni, visitati presso il Centro Epilessia della UOC Neurologia del Policlinico Tor Vergata. I pazienti verranno sottoposti prima di assumere i probiotici e dopo 3 mesi di trattamento ad una visita epilettologica specialistica, esami ematici di routine, elettroencefalogramma, questionari per la valutazione dei sintomi depressivi, di ansia, dei disturbi del sonno e della qualità della vita e raccolta di campione fecale per l'analisi del microbiota intestinale. Lo studio è già approvato dal Comitato Etico Indipendente del Policlinico Tor Vergata.

Questo protocollo di studio si propone di aggiungere informazioni clinico-epilettologiche sulle potenzialità dell'effetto dei probiotici sul controllo delle crisi (endpoint primario) e delle comorbidità (endpoint secondari) dei pazienti con epilessia farmacoresistente.

Bibliografia

1. Yue, Q., Cai, M., Xiao, B., Zhan, Q. and Zeng, C., 2021. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Epilepsy. *Cellular and Molecular Neurobiology*, pp.1-15.

Efficacia del Cannabidiolo in altre sindromi epilettiche oltre alla sindrome di Dravet e di Lennox-Gastaut: evidenza di real world

C. Cuccurullo, M. Rubino, L. Bilo, A. Coppola

Epilepsy Center, Department of Neurosciences, Reproductive and Odontostomatological Sciences, Federico II University, Naples

Il cannabidiolo è approvato come farmaco anticrisi aggiuntivo in pazienti con sindrome di Dravet(DS), Lennox-Gastaut(LGS), sclerosi tuberosa¹. Evidenze sull'efficacia in altre forme di epilessia farmaco-resistente sono mostrate in pochi casi. Valutiamo l'efficacia e la sicurezza del cannabidiolo in una coorte di pazienti con DS, LGS, altre sindromi epilettiche, in particolare encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche (DEEs) genetiche.

Studio osservazionale prospettico di 12 mesi. Sono arruolati 13 pazienti (età 13-52 anni), trattati con cannabidiolo 5mg/kg/die per due settimane, titolato fino a 20mg/kg/die. La frequenza delle crisi, EEG, esami ematochimici sono valutati a 3, 6, 12 mesi. Ulteriori effetti sono indagati con questionari: QOLIE-10P, QOLCE, scale di Pittsburgh ed Epworth, BDI-II, PGIC, CGIC. Endpoint primari sono il tasso di risposta e la sicurezza.

Risultati: tre pazienti presentano LGS, tre fenotipi LGS-like (dupXq28 in uno), uno FIRES, uno DS, cinque DEEs genetiche (di questi tre associati rispettivamente a MEF2C, PCDH19, STXBP1). Nove hanno concluso lo studio. Due hanno sospeso cannabidiolo dopo un mese per mancanza di compliance, i pazienti con MEF2C e STXBP1-DEE dopo 6 e 10 mesi rispettivamente per mancanza di efficacia. Si è osservata riduzione della frequenza delle crisi in nove pazienti, maggiore del 50% in 6/9 pazienti (66,7%), libertà da crisi in due pazienti, tra cui quello con PCDH19-DEE. Non si sono registrati eventi avversi severi, il più frequente è stato sonnolenza.

Conclusioni: il cannabidiolo è efficace e tollerato in altre epilessie farmaco-resistenti e DEEs, in particolare nella PCDH19-DEE, potrebbe essere meno efficace in MEF2C e STXBP1-DEE.

Bibliografia

1. *Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy.* Franco V, Perucca E. *Drugs.* 2019 Sep;79(13):1435-1454.
2. *Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome.* Lattanzi S et al., *Drugs* (2021) 35:265-281.

Perampanel come add-on nel trattamento dello stato epilettico refrattario e nell'encefalopatia post-anossica: esperienza da una coorte retrospettiva monocentrica

G. Cutillo^{1,2,4}, R. Bonacchi^{3,4}, G. Cecchetti^{1,2,4}, A. Bellini^{1,2}, C. Paleari¹, U. Del Carro^{1,2}, F. Minicucci¹, G. F. Fanelli^{1,2}, M. Filippi^{1,2,4}

1 Neurophysiology Service, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan

2 Neurology Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan

3 Neuroradiology Department, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan

4 Vita-Salute San Raffaele University, Milan

I dati sull'efficacia del perampanel (PER) nello stato epilettico refrattario (RSE) e nell'encefalopatia post-anossica (PAE) sono limitati.

Studio retrospettico su pazienti afferenti al nostro centro (gennaio 2018-dicembre 2022) con RSE definito secondo criteri clinici ed EEG. Abbiamo selezionato i pazienti in cui sia stato utilizzato il PER dopo l'insuccesso delle prime linee terapeutiche secondo attuali guideline, ed analizzato predittori (caratteristiche cliniche/EEG, farmaci, tempistiche intercorrenti) ed outcome (durata di degenza, risoluzione elettroencefalografica e durata dello SE, condizioni cliniche alla dimissione).

36 pazienti inclusi (29 RSE; 7 PAE); età media: 59±13 anni (18 femmine). L'83% dei pazienti con RSE e il 42% con PAE hanno presentato una risposta elettroclinica al PER (dose: 8-16 mg/die). Responder e non-responder presentavano caratteristiche sovrapponibili alla presentazione. I responder nel gruppo RSE hanno presentato alla dimissione mRS 4 (IQR 2-4) vs. 5 (IQR 5-6) nei non-responder (p=0.03). Non sono emerse differenze nelle durate di degenza tra responder e non-responder. Non sono emerse differenze alla dimissione nel gruppo PAE. Nel gruppo RSE abbiamo osservato una correlazione positiva fra il tempo trascorso prima della somministrazione del PER e la durata dello SE (Beta= 0,35 ; p<0,01).

Sebbene limitato dal design retrospettivo e ridotta numerosità della popolazione, il lavoro mostra come il PER presenterebbe buona efficacia nel RSE, in assenza di rilevanti effetti avversi, con una tendenza verso una migliore prognosi. Non si conferma l'efficacia riscontrata in precedenza negli stati post-PAE.

PER sembrerebbe una promettente terapia add-on nel RSE.

Bibliografia

1. F. Brigo, S. Lattanzi, A. Rohracher et al., "Perampanel in the treatment of status epilepticus: a systematic review of the literature," *Epilepsy & Behavior*, vol. 86, pp. 179–186, 2018.
2. Lim SN, Wu T, Tseng WJ, Chiang HI, Cheng MY, Lin WR, Lin CN. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3744-3757. doi: 10.1007/s00415-021-10506-9. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754209.
3. Beretta S, Padovano G, Stabile A, Coppo A, Bogliun G, Avalli L, Ferrarese C. Efficacy and safety of perampanel oral loading in postanoxic super-refractory status epilepticus: A pilot study. *Epilepsia*. 2018 Oct;59 Suppl 2:243-248. doi: 10.1111/epi.14492. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159874.

Stato epilettico non convulsivo refrattario trattato efficacemente con Perampanel: una serie di casi

L. D'Amico, C. Di Blasi, R. Napoletano, A. Toriello, D. Arpaia, N. Buondonno, F. D'Ascoli, T. Maiese, R. Mazzeo, F. Murano, P. Barone, P. Penza

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno

Lo stato epilettico rappresenta un'emergenza neurologica che richiede una diagnosi ed un intervento rapidi in quanto può condurre ad una significativa morbilità e mortalità. (1) L'antiepilettico Perampanel è un antagonista selettivo non competitivo del recettore AMPA che ha dimostrato efficacia nel trattamento dello stato epilettico in modelli murini, mentre nell'uomo i dati sono ancora ad oggi limitati. (2) Una tendenza, seppur statisticamente non significativa, verso una migliore risposta alla somministrazione del farmaco è stata osservata nei pazienti con determinate tipologie di stato epilettico, soprattutto quello non convulsivo senza coma. (3)

Presentiamo una serie di tre casi clinici di pazienti affetti da stato epilettico non convulsivo refrattario con diversa eziologia trattati efficacemente con perampanel.

La prima paziente della nostra serie presentava uno stato epilettico super-refrattario in seguito all'exeresi chirurgica di un meningioma frontobasale trattato l'anno precedente. Lo stato, che si manifestava principalmente con confusione, risultava poco responsivo alla somministrazione di levetiracetam, brivaracetam, lacosamide e midazolam. La seconda paziente presentava uno stato epilettico sintomatico acuto in seguito a stroke ischemico trattato con trombectomia meccanica che si manifestava con alterazioni autonome, anch'esso poco responsivo a benzodiazepine e levetiracetam. L'ultimo paziente presentava un ematoma subdurale cronico determinante lo sviluppo di uno stato epilettico di tipo afasico fluente super-refrattario poco responsivo a benzodiazepine e levetiracetam.

Il Perampanel può essere efficace nel trattamento dello stato epilettico non convulsivo refrattario legato a diverse eziologie.

Bibliografia

- 1. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. E Trinka et al, Epilepsia, 2015 Oct*
- 2. Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. D Q Perez et al, Epilepsy Behav. 2022 Mar*
- 3. Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review. S N Lim et al, J Neurol, 2021 Oct*

Epilessia generalizzata o narcolessia con cataplessia? Un caso di misdiagnosi

G. Di Mauro, A. Castelli, C. Liguori, A. Pagano, N.B. Mercuri, F. Placidi, F. Izzi

Centro Epilessia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Una donna di 65 anni con familiarità per epilessia affetta da depressione, in terapia con venlafaxina, giunge riferendo la persistenza di accessuali colpi di sonno ed episodi di perdita generalizzata del tono muscolare. Nel 2004 aveva ricevuto diagnosi clinica di Narcolessia tipo 1 ed era stato impostato trattamento con Modafinil, Pitolisant e Sodio Oxibato senza beneficio. L'EEG all'esordio risultava nella norma.

Dall'anamnesi emergevano severi sintomi depressivi (Beck Inventory Scale: 34) ed un'elevata sonnolenza diurna (Epworth Sleepiness Scale, ESS: 19). Non si documentavano segni neurologici focali. Veniva eseguita polisonnografia completa con monitoraggio EEG, che documentava una lieve riduzione dell'efficienza di sonno (85.3%), normale latenza REM con fisiologica atonia muscolare ed al monitoraggio cardiorespiratorio un numero elevato di eventi ipo-apnoici di tipo ostruttivo (AHI 46,3/h). Dal test delle latenze multiple di addormentamento (MSLT) non emergevano addormentamenti in REM, ma si evidenziavano sequenze di complessi punta-onda bilaterali, sincroni, simmetrici, a 3-3,5 Hz della durata di 3 secondi. Il dosaggio dell'orexina liquorale risultava nella norma. L'analisi del genotipo documentava un assetto HLA DQB1 03:03:01, non associato a sindromi narcolettiche.¹

Il caso depona per epilessia generalizzata e sindrome delle apnee ostruttive in sonno di grado severo. È stata iniziata terapia con valproato di sodio e ventiloterapia a pressione positiva continua con beneficio (ESS 8). L'eccessiva sonnolenza diurna è un sintomo comune nella popolazione generale, spesso di non facile inquadramento diagnostico, soprattutto nei pazienti che riportano episodi simil-cataplettici. ² Si raccomanda l'utilizzo di test diagnostici trasversali per prevenire le misdiagnosi, il sovratrattamento e le sue complicanze.

Bibliografia

1. Chabas D, Taheri S, Renier C, Mignot E. The genetics of narcolepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003; 4:459-483. doi: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110432
2. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review [published correction appears in *Mayo Clin Proc.* 2021 Oct;96(10):2729]. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1288-1301. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.033

Efficacia del Perampanel in uno stato epilettico focale super-refrattario

M. Fanella¹, L. Borrello¹, F. Marinelli¹, M. Bracaglia¹, D. Lavorato¹, V. Valli Fiore¹, F. Apponi², R. De Simone¹

1 UOC Neurologia, ASL Frosinone

2 UOC Anestesia e Rianimazione, Polo B, ASL Frosinone

Lo stato epilettico (SE) rappresenta un'emergenza neurologica con un rischio di mortalità fino al 20% dei casi (1). Nel corso dello SE l'efficacia dei farmaci GABAergici si riduce data l'internalizzazione dei recettori GABA-A post-sinaptici. Viceversa il sistema eccitatorio glutammatergico gioca un ruolo importante nel perpetuare e propagare l'attività epilettica. In tale contesto si colloca il perampanel, antagonista non-competitivo del recettore AMPA. La sua efficacia nello SE è stata testata su modelli animali e alcune evidenze cliniche sono disponibili anche nell'uomo (2-3). Vi presentiamo un caso di stato epilettico super-refrattario (SRSE) responsivo al perampanel.

Uomo di 43 anni. Esordio acuto di ipostenia facio-brachio-crurale sinistra con riscontro di lesioni secondarie cerebrali da melanoma intraoculare. Intervento neurochirurgico di lesionectomia fronto-temporo-parietale destra e craniectomia decompressiva. Comparsa nel post-operatorio di crisi epilettiche subentranti aresponsive a farmaci di I (diazepam) e II linea (levetiracetam, lacosamide) per cui si procedeva a terapia di III linea con propofol fino ad ottenere un pattern EEG di burst-suppression. Alla sospensione della sedazione dopo 24 ore ricomparsa dello SE convulsivo per cui veniva introdotto il perampanel con incrementi giornalieri di 4 mg fino a 12 mg/die. L'EEG eseguito dopo il raggiungimento della dose stabilita ha documentato la risoluzione dello SE.

Lo SRSE necessita di un approccio farmacologico tempestivo data l'elevata mortalità e morbilità che ne può derivare. Tuttavia le opzioni terapeutiche e le evidenze scientifiche sono limitate. Il perampanel, grazie all'innovatività del meccanismo d'azione, può rappresentare, tra i farmaci di III generazione, una scelta efficace e sicura.

Bibliografia

- 1. Logroscino G, et al. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 11): 46-48.*
- 2. Hocker S. Perampanel for refractory status epilepticus...another tool in the armamentarium. Neurocrit Care 2019; 31:30-31.*
- 3. Newey CR, et al. Super-refractory status epilepticus treated with high dose perampanel: case series and review of the literature. Case Rep Crit Care 2019; 3218231.*

L'esperienza del Centro di Firenze nell'utilizzo del Cenobamato in una casistica di pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente

E. Fronzoni¹, M. Magliani¹, C. Tanzarella¹, G. Pastorelli¹, O.M. Malanga¹, E. Rosati²

1 Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Univesità degli studi di Firenze, Firenze, SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliera-Univesitaria Careggi, Firenze

2 SOD Neurologia 2, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, Azienda Ospedaliera- Univesitaria Careggi, Firenze

L'epilessia farmaco-resistente interessa circa 1/3 dei pazienti affetti e nonostante la disponibilità di molti farmaci anticrisi (ASM) meno del 5% risulta libero da crisi dopo il secondo tentativo farmacologico¹. Il Cenobamato è un nuovo farmaco anticrisi che ha dimostrato nei trials clinici registrativi un'elevata efficacia nell'epilessia focale farmaco-resistente². Presentiamo l'esperienza real-life del Centro Epilessia di Careggi nei pazienti (durata media di malattia di 28 anni, media di 3,06 ASM concomitanti) trattati con Cenobamato dal maggio 2022 in termini di riduzione della frequenza critica a 3, 6 e 9 mesi e di tollerabilità correlata con i farmaci associati. Nei 22/30 pazienti in Cenobamato da almeno 3 mesi è stata osservata: libertà da crisi in 4, riduzione delle crisi del 50% in 4, meno del 50% in 8, frequenza invariata in 6. Dei pazienti migliorati 8 sono in trattamento da 9 mesi. In 17/22 pazienti si sono verificati effetti collaterali: 11 capogiro di intensità moderata-severa, in 5 risoltosi spontaneamente e dopo riduzione dei sodio-bloccanti nei casi che ne assumevano; 6 sonnolenza, in 5 risoltasi dopo diminuzione del Clobazam. In nessun caso la modificazione della concomitante terapia ha modificato l'efficacia del Cenobamato. In questa casistica di pazienti, con lunga storia di malattia e importante farmaco-resistenza, il Cenobamato si conferma un farmaco efficace. I dati suggeriscono che la tollerabilità potrebbe migliorare riducendo i farmaci sodio-bloccanti o gabaergici nella fase di titolazione senza riduzione dell'efficacia, ma con ulteriore miglioramento della compliance e della qualità di vita.

Bibliografia

- 1. Pharmacoresistance - Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment M. Janmohamed M J Brodie, P. Kwan*
- 2. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizure: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response trial Gregory L Krauss Prof, Pavel Klein MD, Sang Kun Lee Prof, Ivan Milanov Prof, Maja Milovanovic MD, Bernhard J Steinhoff Prof, Marc Karim MD.*

Differenze di sesso negli effetti collaterali dei farmaci anticrisi in pazienti adulti con epilessia: una revisione sistematica

L. Giuliano¹, V. Durante², G. Battaglia³, S. Gasparini⁴, E. Zambrelli⁵, C. Ermio⁶, A. La Neve⁷, B. Mostacci^{8*}

1 Clinica Neurologica, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania

2 Unità di Neurologia, Ospedale "A. Perrino", Brindisi

3 SC Neurologia 7 - Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

4 Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

5 Centro Epilessia - Medicina del Sonno, UO Neurologia dell'età evolutiva, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

6 Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "S. Giovanni Paolo II", Lamezia Terme

7 Dipartimento DiBraiN, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

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

* A nome della Commissione Epilessia e Genere della lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE)

Abbiamo effettuato una revisione sistematica sulle differenze di sesso degli effetti avversi dei farmaci anticrisi in pazienti adulti con epilessia.

È stata effettuata una ricerca bibliografica su PubMed e sono stati inclusi tutti i risultati fino ad aprile 2020. L'eleggibilità dei lavori è stata valutata da due revisori indipendenti. Sono stati inclusi tutti gli studi che valutassero gli effetti collaterali dei farmaci anticrisi in pazienti con epilessia di età superiore ai 18 anni, con riferimento ai due sessi.

Dei 5164 studi identificati ne sono stati inclusi 183. Tra questi, 55 studi hanno identificato il sesso come variabile associata alla presenza di effetti collaterali. È stata riscontrata una frequenza più elevata di reazioni avverse generali ai farmaci e di reazioni cutanee nelle donne con diversi farmaci anticrisi, una maggiore tossicità retinica negli uomini che assumono vigabatrin, maggiore rischio di fratture con minori livelli di vitamina D e calcio nelle donne con diversi farmaci, maggiore rischio di dislipidemia e di stroke negli uomini con diversi farmaci.

I risultati del nostro studio indicano la presenza di significative differenze di sesso negli effetti collaterali dei farmaci anticrisi, evidenziando la necessità di una valutazione sistematica del sesso come variabile determinante nella risposta ai farmaci nella ricerca clinica.

Bibliografia

1. Giuliano L, Vecchio C, Mastrangelo V, Durante V, Zambrelli E, Cantalupo G, La Neve A, Ermio C, Mostacci B; Epilepsy and Gender Commission of the LICE (Italian chapter of the ILAE). Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2022 Nov; 102:6-13.
2. Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet* 2020; 396:565-82.
3. Soldin O, Mattison D. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:143-57.

Risposta clinica eccellente alla terapia dietetica nella sindrome da deficit di creatina: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

R. Pavia¹, L. Marini¹, S. Balestrini¹, F. Pochiero², C. Bianchini¹, E. Parrini¹, R. Guerrini¹

¹ Centro Eccellenza Neuroscienze, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze

² SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze

La sindrome da deficit di creatina comprende tre difetti congeniti del metabolismo (guanidinoacetato metiltransferasi, GAMT; trasportatore della creatina, CRTR; glicina amidinotransferasi AGAT), con manifestazioni neurologiche ad andamento ingravescente, ma potenzialmente trattabili.

Da una revisione della letteratura risulta che il 10% dei pazienti con deficit di AGAT presenta un'unica crisi o convulsioni febbrili, mentre l'epilessia è comune nei deficit di GAMT e CRTR. Sono descritte assenze, crisi tonico-cloniche generalizzate, miocloniche, mioclono-atoniche, focali, cui corrispondono molteplici pattern EEG. Il fenotipo è solitamente più grave nei pazienti con deficit di GAMT, in cui i tradizionali farmaci anticrisi risultano meno efficaci. La risposta alla terapia dietetica, variabile nei pazienti con deficit di CRTR, soprattutto in relazione all'età, è invece spesso eccellente in quelli con deficit di GAMT.

Descriviamo un bambino con duplicazione in omozigosi del gene GAMT e assenze esordite a 2 anni e mezzo, regressione delle acquisizioni, anomalie EEG multifocali e generalizzate, lesione del globo pallido di destra alla RM e reperti spettroscopici compatibili con deficit di creatina. Con appropriato regime dietetico abbiamo ottenuto un significativo miglioramento clinico globale in pochi mesi, con scomparsa delle crisi e normalizzazione dei reperti EEG e RM, rendendo possibile la progressiva sospensione della terapia antiepilettica.

La rarità dei singoli difetti enzimatici e la variabilità clinica del deficit di creatina rappresentano i maggiori ostacoli ad una diagnosi precoce. Trattandosi di condizioni la cui prognosi dipende dalla tempestività dell'intervento terapeutico, la descrizione anche di singole osservazioni resta di estrema utilità.

Bibliografia

1. Mercimek-Andrews S, Salomons GS. Creatine Deficiency Disorders. 2009 Jan 15 [updated 2022 Feb 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301745.
2. Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Cerebral creatine deficiencies: a group of treatable intellectual developmental disorders. *Semin Neurol.* 2014 Jul;34(3):350-6. doi: 10.1055/s-0034-1386772. Epub 2014 Sep 5. Erratum in: *Semin Neurol.* 2014 Sep;34(4):479. PMID: 25192512.
3. Leuzzi V, Mastrangelo M, Battini R, Cioni G. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Feb;54(2):217-27. doi: 10.1111/epi.12020. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23157605.

Il brivaracetam nello stato epilettico: studio prospettico C.R.E. Messina

C. Martellino, G. Atanasio, F. Lamanna, S. Attardo, S. Cascino, M. De Luca, A. Masaracchio, O. Pardeo, G. Giacobbe, A. Laganà, A. Labate

UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del movimento; Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia; Università degli Studi di Messina

Lo stato epilettico (SE) è definito come una crisi che dura più di cinque minuti, o la presenza di più crisi in un periodo di cinque minuti, senza ritorno a un livello normale di coscienza. Il Brivaracetam (BRV) è un farmaco anticrisi di terza generazione con maggiore permeabilità e velocità d'azione rispetto al Levetiracetam (LEV), con cui condivide il meccanismo d'azione. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità del BRV. 21 pazienti (15 donne; età media 67,85 anni \pm 17,28) sono stati reclutati prospetticamente da giugno 2019 a dicembre 2022. I pazienti sono stati trattati con BRV come terapia aggiuntiva per lo SE. In dettaglio, il 20% dei pazienti esaminati era affetto da SE generalizzato, mentre l'80% presentava uno SE focale. Nel 43% dei pazienti la causa dello SE era rappresentato da una patologia vascolare sottostante. Abbiamo valutato la risposta precoce dopo somministrazione di BRV e la ricorrenza di crisi epilettiche dopo 12 e 24 ore dalla somministrazione di BRV. Come risposta precoce, il 67% dei pazienti ha mostrato riduzione delle crisi \geq 75% mentre il restante 33% non ha risposto. A 12 e 24 ore il 38 % e il 52% rispettivamente dei pazienti non ha presentato crisi. Il presente studio conferma l'efficacia del BRV quando utilizzato come terapia aggiuntiva nello SE e dimostra il buon profilo di sicurezza del farmaco.

Bibliografia

1. *Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.*
2. *Sculier C, Gáinza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. Epilepsia. 2018 Oct;59 Suppl 2(Suppl Suppl 2):155-169. doi: 10.1111/epi.14515. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146786; PMCID: PMC6221081.*
3. *Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, Huang Y, Chanteux H, Staelens L, Matagne A, Mathy FX, Mercier J, Stockis A, Carson RE, Klitgaard H. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. Epilepsia. 2016 Feb;57(2):201-9. doi: 10.1111/epi.13267. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26663401.*

Utilità dell'EEG nell'interpretazione dell'FDG-PET in una serie di casi pediatrici di displasia corticale focale

P. Mattioli¹, G. Nobile^{1,2}, F. Famà^{1,3}, L. Giorgetti³, A. Donniaquio¹, V. Costa¹, F. Calizzano¹, R. Mancini¹, M. Cataldi², L. Siri², E. Cognolato^{1,2}, A. Consales⁴, T. Giacomini^{1,2}, G. Prato², A. Rossi⁵, M.M Mancardi², L. Tassi⁶, R. Mai⁶, D. Tortora⁵, F. Nobili^{1,3}, S. Morbelli^{3,7}, L. Nobili^{1,2}, D. Arnaldi^{1,3}

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

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

3 IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

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

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

6 "Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, Department of Neuroscience, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan

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

Le displasie corticali focali (FCD) sono generalmente associate ad ipometabolismo PET.¹ Raramente si rileva un ipermetabolismo, forse associato ad attività intercritica abbondante e/o critica elettrica.² Scopo del lavoro è verificare l'utilità dell'EEG durante la fissazione del radiofarmaco della FDG-PET in una coorte pediatrica.

Sono stati arruolati pazienti pediatrici sottoposti ad intervento di chirurgia dell'epilessia, con FCD verificata all'esame istologico. Durante la valutazione pre-chirurgica, i pazienti sono stati sottoposti a FDG-PET ed EEG (19 canali, 34±3 minuti) durante la fase di fissazione del radiofarmaco. I tracciati sono stati analizzati mediante analisi visiva e l'intercritico è stato quantificato mediante analisi semi-automatica. L'FDG-PET è stata valutata da un medico nucleare esperto, in cieco rispetto all'EEG, ma non rispetto alla RM. Lo spike rate (numero anomalie intercritiche/minuti tracciato) è stata comparato con le aree di anormale metabolismo.

Sono stati analizzati 15 pazienti (10 femmine, età media 9 anni, range 2-17, 3 FCD Ia, 1 FCD Ib, 5 FCD IIb, 4 FCD IIa, 2 FCD IIIa). In due pazienti (FCD IIb) è stato identificato ipermetabolismo. In uno, era controlaterale alla sede delle anomalie intercritiche e dell'ipometabolismo, mentre nell'altro era localizzato a livello dello stesso lobo delle anomalie intercritiche. Lo spike-rate era particolarmente elevato nel secondo paziente (13.4), comparato con la media dei pazienti (2.16).

L'EEG eseguito durante la fase di fissazione del radiofarmaco potrebbe essere di aiuto nell'interpretazione dei risultati dell'FDG-PET nei casi di anomalie intercritiche particolarmente abbondanti. Studi più ampi sono necessari per approfondire tale dato.

Bibliografia

- 1. Kim YH, Kang HC, Kim DS, et al. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric and adolescent epilepsy surgery. Epilepsia. 2011; 52:722Y727.*
- 2. Namer, Izzie Jacques MD, PhD*+; Valenti-Hirsch, Maria Paola MD§; Scholly, Julia MD§; Lannes, Béatrice MD¶; Imperiale, Alessio MD*+; Hirsch, Edouard MD§. Hypermetabolism During Resting-State FDG-PET Suggesting Intrinsic Epileptogenicity in Focal Cortical Dysplasia. Clinical Nuclear Medicine 39(11):p 993-995, 2014.*

Trattamento aggiuntivo con Clobazam e Cannabidiolo in encefalopatia farmaco-resistente MACF1: una risposta sorprendente

S. Mattozzi, N. Capodagli, E. Tarsi

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, AST1 – Ospedale Santa Croce di Fano

Le mutazioni del gene MACF1 sono state associate a pachigiria diffusa, con più grave coinvolgimento delle regioni posteriori e un tronco encefalico piatto con una minuscola protuberanza sulla superficie ventrale a forma di W causata da fibre pontine piccole o assenti. Le caratteristiche cliniche dei pazienti comprendono: grave ritardo dello sviluppo globale, ipotonia assiale, spasticità ai 4 arti, grave disabilità intellettiva e convulsioni entro il primo anno.

Descriviamo per la prima volta il risultato dell'inserimento di Cannabidiolo in associazione a Clobazam, nella terapia antiepilettica in un piccolo paziente con mutazione MACF1.

Riportiamo la descrizione anamnestica ed iconografica della risposta all'introduzione in add-on dell'associazione di Clobazam e Cannabidiolo, in un piccolo paziente affetto da encefalopatia epilettica farmaco-resistente con mutazione MACF1 che presentava crisi giornaliere, nonostante la politerapia antiepilettica.

Dopo soli 30 giorni dall'add-on farmacologico, si è potuto osservare sia la drammatica riduzione degli episodi critici che la diminuzione della frequenza dei grafoelementi epilettiformi all'EEG, oltre ad un miglioramento della, seppur minima, interazione del bambino.

Conclusioni: Abbiamo descritto per la prima volta la risposta positiva all'add-on dell'associazione di Clobazam e Cannabidiolo in un paziente con encefalopatia epilettica farmaco-resistente con mutazione MACF1.

Bibliografia

1. Bigna K, Bölsterli, Katharina Steindl, Raimund Kottke, Robert Steinfeld, Eugen Boltshauser: *Lissencephaly with Brainstem Hypoplasia and Dysplasia: Think MACF1. Neuropediatrics* 2021; 52(03): 227.
2. Dobyns WB, Aldinger KA, Ishak GE, Mirzaa GM, Timms AE, Grout ME, Dremmen MHG, Schot R, Vandervore L, van Slegtenhorst MA, Wilke M, Kasteleijn E, Lee AS, Barry BJ, Chao KR, Szczaluba K, Kobori J, Hanson-Kahn A, Bernstein JA, Carr L, D'Arco F, Miyana K, Okazaki T, Saito Y, Sasaki M, Das S, Wheeler MM, Bamshad MJ, Nickerson DA; University of Washington Center for Mendelian Genomics; Center for Mendelian Genomics at the Broad Institute of MIT and Harvard; Engle EC, Verheijen FW, Doherty D, Mancini GMS. *MACF1 Mutations Encoding Highly Conserved Zinc-Binding Residues of the GAR Domain Cause Defects in Neuronal Migration and Axon Guidance. Am J Hum Genet.* 2018 Dec 6; 103(6):1009-1021. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30471716; PMCID: PMC6288423.
3. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J.: *The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. Br J Clin Pharmacol.* 2018 Nov;84(11):2477-2482. doi: 10.1111/bcp.13710. Epub 2018 Aug 7.

Efficacia e tollerabilità del Perampanel in pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente e grave disabilità intellettiva

A. Pagano, F. Placidi, A. Castelli, G. Di Mauro, C. Ferrazzoli, C. Liguori, N. B. Mercuri, F. Izzi

Centro per l'Epilessia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Valutare l'efficacia e la sicurezza del Perampanel (PER) in add-on in pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente e grave disabilità intellettiva.

Analisi retrospettiva di pazienti con grave disabilità intellettiva trattati con PER presso il Centro Epilessia del Policlinico Tor Vergata di Roma dal 2018 al 2022.

14 pazienti (9 maschi e 5 femmine, con età media di 28,64 anni (range 19-58) ed età d'insorgenza delle crisi di $7 \pm 5,9$ anni), di cui 5 affetti da autismo severo, 2 con mutazioni genetiche e 5 con anamnesi di sofferenza perinatale. Tutti i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente (4 generalizzate idiopatiche, 3 focali ad eziologia strutturale, 6 focali ad eziologia sconosciuta) con numero medio di farmaci precedentemente assunti 2,8. Il PER in add-on, a dosaggio medio di 4,85 mg/die, ha indotto una significativa riduzione della frequenza mensile delle crisi (da $7,46 \pm 15,45$ vs $0,8 \pm 2$, $p < 0,05$) con 92,8 % di pazienti responders e 78 % di pazienti seizures free. Follow up medio di $23,14 \pm 19$ mesi con un solo caso di discontinuation. I disturbi comportamentali evidenti al baseline in 5 pazienti su 14, sono rimasti invariati o migliorati in 4 casi su 5. Non si è osservata la comparsa di irritabilità e/o aggressività nei restanti 9 pazienti.

Il PER, anche a basse dosi, mostra efficacia e sicurezza a lungo termine, in una particolare e fragile popolazione ad alto rischio di comorbidità psichiatriche.

Bibliografia

1. Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, Schelhaas HJ, Majoie MH. Evaluation of perampanel in patients with intellectual disability and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Jan; 66:64-67. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.10.013. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28038388.
2. Kanemura H, Sano F, Hoshino H, Aihara M. Efficacy of perampanel in epilepsy patients with autism spectrum disorder. *Epilepsy Res.* 2021 Feb; 170:106550. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106550. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33450524.

Efficacia e tollerabilità del cannabidiolo in una coorte di pazienti con epilessia farmacoresistente

S. Matricardi², G. Pantalone¹, E. Cesaroni¹, I. Cursio¹, S. Cappanera¹, S. Siliquini¹, C. Marini¹

*1 Neuropsichiatria Infantile, Ospedale G. Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona
2 Clinica Pediatrica, Università di Chieti, Chieti*

Il cannabidiolo (CBD), è un fitocannabinoide che si è dimostrato efficace nella riduzione delle crisi in pazienti con sindrome di Dravet (DS), Lennox Gastaut (LGS) e sclerosi tuberosa (TSC) con crisi farmacoresistenti.^{1,2,3} Presentiamo uno studio osservazionale retrospettivo sull'efficacia e la tollerabilità del Cannabidiolo in una coorte di pazienti con DS e LGS e TSC farmacoresistenti afferenti al centro epilessia dell'ospedale Salesi.

Il numero totale dei pazienti è di 29 (16 F), di questi 4 pz con follow-up inferiore ai 2 mesi e per tale motivo esclusi dall'analisi. L'età mediana è di 19.6 anni, il 44% con età minore di 18 anni. La durata media del follow-up è di 15 mesi. Cinque pazienti presentano TSC, quattro DS e i restanti sedici LGS.

La dose massima raggiunta è di 10 mg/Kg bid in 15 pazienti. Dodici pazienti (48%) presentano una riduzione delle crisi maggiore del 70%, in 7 pazienti (28%) la terapia non ha modificato la frequenza delle crisi.

Diciassette pazienti (68%) erano in terapia aggiuntiva con valproato, di questi 4 (23.5%) hanno presentato tossicità nell'interazione dei due farmaci tanto da richiedere una rimodulazione delle dosi. La nostra coorte ha una retention rate del 68%. Un paziente ha sospeso la terapia per interazione con everolimus.

Il nostro studio, nonostante i limiti dovuti all'esiguità del campione, suggerisce che il CBD può essere un trattamento efficace e ben tollerato in pazienti con crisi farmacoresistenti.

Bibliografia

- 1. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.*
- 2. Laux LC, Bebin EM, Checketts D, Chez M, Flamini R, Marsh ED, Miller I, Nichol K, Park Y, Segal E, Seltzer L, Szaflarski JP, Thiele EA, Weinstock A; CBD EAP study group. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. Epilepsy Res. 2019 Aug; 154:13-20. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015. Epub 2019 Mar 25. PMID: 31022635.*
- 3. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 Mar 1;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607. PMID: 33346789; PMCID: PMC7754080.*

Un metodo LC-MS/MS per la quantificazione del Cenobamato usando i Volumetric Adsorptive Microsampling (VAMS)

F. Pigliasco³, A. Cafaro², S. Barco¹, A. Riva⁴, P. Striano⁴, E. Micalizzi⁵, F. Villani⁵, G. Cangemi¹

1 Chromatography and Mass Spectrometry Section, Central Laboratory of Analysis, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa

2 Chromatography and Mass Spectrometry Section, Central Laboratory of Analysis, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; Department of Internal Medicine, Pharmacology & Toxicology Unit, University of Genoa, Viale Benedetto XV, 2 -16132, Genoa

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

4 Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italy; Pediatric Neurology and Muscular Disease Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa

5 Division of Clinical Neurophysiology and Epilepsy Center, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa

Il cenobamato (CNB) (Ontozry®) è un farmaco antiepilettico (ASM) utilizzato per il trattamento delle crisi epilettiche ad insorgenza focale in pazienti adulti (età ≥ 18 anni). Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) può prevenire le interazioni farmaco-farmaco e minimizzare la tossicità. Il nostro obiettivo è stato quello di valutare i volumetric adsorptive microsampling (VAMS) da sangue capillare come strategia alternativa per il TDM in pazienti con crisi focali trattati con CNB.

Il metodo si basa su una rapida estrazione organica da 30 μ L di sangue campionato con VAMS e (50 μ L) di plasma. La separazione cromatografica è stata effettuata su una colonna UHPLC C-18 a fase inversa dopo l'aggiunta di standard interni deuterati. La quantificazione accurata degli analiti mediante rivelazione SRM è stata poi ottenuta utilizzando un Thermofisher Endura triplo quadrupolo accoppiato a un UHPLC Ultimate 3000. Il metodo è stato convalidato secondo le linee guida internazionali (EMA) per la convalida dei metodi bioanalitici ed è stato testato su campioni ottenuti da pazienti adulti trattati con Ontozry®.

Il metodo è risultato veloce, accurato e riproducibile e lineare nell'intervallo 0,05-30 mg/L per il CNB. Sono riportati i risultati ottenuti da plasma e VAMS. L'applicazione del metodo LC-MS/MS ha permesso di ottenere una quantificazione molto specifica, sensibile e rapida del CNB a partire da volumi molto bassi (50 μ L) di campioni di plasma e 30 μ L di VAMS.

Il VAMS rappresenta una valida alternativa al campionamento plasmatico per il monitoraggio terapeutico del CNB e può essere utile per supportare una terapia personalizzata nei pazienti con epilessie resistenti al trattamento.

FIRES criptogenetica adult-onset: caso clinico

L. Quaranta, F. Zellini, E. Paolucci, C. Iani

*UOC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale Sant'Eugenio, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia
Roma*

Descriviamo il caso di una donna, 49 anni, giunta in PS per cluster di crisi epilettiche con febbre e rapida evoluzione in stato epilettico (SE) convulsivo refrattario. Il decorso clinico è stato caratterizzato da febbri intercorrenti, SE convulsivo seguito da SE non convulsivo farmacoresistenti. Il progressivo recupero della vigilanza è stato raggiunto dopo cinque settimane e l'outcome caratterizzato da gravi deficit neuropsicologici ed epilessia farmacoresistente.

La RM encefalo con mdc inizialmente ha mostrato iperintensità mesio-temporali bilaterali. Successivamente sono comparse lesioni in sede ippocampale, talamica, corticale, pachimeningea cerebellare e fronto-parietale. Alla RM encefalo di follow up le lesioni sono assenti in sede corticale, ridotte in sede temporo-mesiale con lieve ectasia del sistema ventricolare. L'esame chimico-fisico del liquor ha mostrato lieve pleiocitosi e iperproteinorachia; negativi Film array e PCR per virus neurotropi e batteri. Gli EEG mostrano attività di fondo rallentata e LPDs sulle sedi fronto-temporali dx. Per la terapia dello SE super refrattario sono stati utilizzati: levetiracetam, fenitoina, fenobarbital, propofol (con burst suppression), midazolam, lacosamide, perampanel, ketamina. Sono stati somministrati due cicli di Ig ev, desametasone, aciclovir, ceftriaxone. I pannelli autoanticorpali (onconeurali, anti Ag neuronali di superficie e citoplasmatici) hanno dato esito negativo. PET total body ed ecopelvi sono risultate nella norma.

Il caso in discussione rappresenta una FIRES criptogenetica adult-onset, rara sindrome a decorso catastrofico e scarso outcome. Recenti raccomandazioni basate sul consenso di esperti, suggeriscono che l'utilizzo precoce della dieta chetogenica e/o l'immunoterapia di II linea (monoclonali o anticitochine) potrebbero migliorarne la prognosi.

Bibliografia

1. *Lawrence J. Hirsch et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. Epilepsia. 2018; 59:739–744.*
2. *Serino D. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): prevalence, impact and management strategies. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2019;15*
3. *Sookyong Koh et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. Epilepsia Open. 2021; 6:62–72*

Gestione dello Stato Epilettico Pediatrico in 11 Ospedali Italiani: mondo reale e pratica clinica

A. Rosati¹, C. Marini², F. Darra³, M. Mastrangelo⁴, S. Olivotto⁵, P. Costa⁶, C. Zanus⁶, D.M. Cordelli⁷, A. Riva⁸, G. Cannizzaro¹, L. Bergonzini⁷, A. Fetta⁷, M.G. Ruggiu³, M. Conti⁹, E. Cesaroni², P. Striano⁸, D.I. Battaglia¹⁰, S. Sartori¹¹, C. Arpaia¹⁰, M. Quintilliani¹⁰, G. Pantalone², M. Vacchetti¹², R. Vittorini¹², A. Biggeri¹³; G. Danieli¹³, L. Fusco⁹ e Italian Pediatric Status Epilepticus (IPSE) Group.

1 Centro di Eccellenza in Neuroscienze, AOU Meyer – IRCCS, Firenze

2 Ospedale Salesi, Ancona

3 AOUI di Verona, Verona

4 IRCCS Policlinico San Donato, Milano

5 Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

6 IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

7 Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

8 IRCCS Giannina Gaslini, Genova;

9 IRCCS Bambino Gesù, Roma

10 IRCCS Gemelli, Roma

11 AOU di Padova, Padova

12 Ospedale Regina Margherita, Torino

13 Dipartimento di Biostatistica Epidemiologica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

La gestione e il trattamento dello stato epilettico (SE) variano da centro a centro e talvolta da specialista a specialista, anche all'interno della stessa struttura. Un'analisi della gestione e trattamento dello SE in undici ospedali italiani.

Studio osservazionale multicentrico retrospettivo sullo SE pediatrico nel periodo 2010-2021. Variabili analizzate: numero pazienti, numero SE, età al momento dello SE, numero SE de novo, eziologia, refrattarietà, aderenza ai protocolli di trattamento, tipi di trattamenti.

Sono stati raccolti 1372 SE in 1063 pazienti. Età mediana al primo SE, 3 anni. Insorgenza entro i primi due anni in 512 pazienti (37,7%). SE de novo nel 52,3% dei pazienti. Principali eziologie: genetica, sia nota sia presunta, in 453 pazienti (58,3%), strutturale in 223 pazienti (20,9%). In 807 (62%) pazienti, lo SE era non refrattario, in 471 (36%) refrattario e in 30 (2,3%) super-refrattario. In 864 SE (63%), la terapia seguiva le linee guida, mentre in 508 SE (37%) la terapia non era aderente. L'uso di MDZ è aumentato negli ultimi 5 anni. Il MDZ in infusione continua, a dosaggi non anestetici, è efficace nel 71% dei casi. Negli ultimi 5 anni, la refrattarietà è ridotta dal 42% al 36%.

Lo SE è più frequente nei primi due anni di vita e l'eziologia è genetica in oltre il 50% dei pazienti. Un terzo degli SE è refrattario alle terapie, ma questo dato è in diminuzione per l'uso più frequente di MDZ in infusione continua, a dosaggi non anestetici.

Bibliografia

1. Zimmern V, Korff C. Status Epilepticus in Children. *J Clin Neurophysiol.* 2020 Sep;37(5):429-433.
2. Christina M Kowoll, Matthias Klein, Farid Salih, Gereon R Fink, Henning R Stetefeld, Oezguer A Onur, Michael P Malter, On Behalf Of The Ignite Group. IGNITE Status Epilepticus Survey: A Nationwide Interrogation about the Current Management of Status Epilepticus in Germany. *J Clin Med.* 2022 Feb 22;11(5):1171.
3. Marguerite Tyson, Rebecca Treneer, Sophie Skellett, Ian Maconochie, Niall Mullen. Survey About Second-Line Agents for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *Pediatr Emerg Care.* 2022 May 5.

Uso del Perampanel in un caso di epilessia generalizzata idiopatica dell'adolescenza farmacoresistente

M. Russo, C. Di Blasi, D. Arpaia, N. Buondonno, F. D'Ascoli, T. Maiese, R. Mazzeo, F. Murano, P. Barone, P. Penza

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno

Nell'epilessia generalizzata idiopatica dell'adolescenza le manifestazioni critiche più frequenti sono le assenze, ma possono verificarsi anche infrequenti crisi tonico-cloniche generalizzate. L'etosuccimide, l'acido valproico e la lamotrigina sono farmaci di prima linea per il trattamento dell'epilessia con assenze [1]; tuttavia alcuni pazienti possono essere farmacoresistenti. L'antiepilettico perampanel è un antagonista selettivo non competitivo del recettore AMPA approvato in add-on per crisi epilettiche focali con o senza generalizzazione e per crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti affetti da epilessia generalizzata idiopatica. Pochi dati ci sono sul suo utilizzo nell'epilessia con assenze [2].

Presentiamo il caso di una giovane paziente affetta da epilessia generalizzata idiopatica con assenze dell'adolescenza non responsiva ai farmaci di prima linea.

Donna di 27 anni ha presentato dall'età di 6 anni plurimi episodi quotidiani di sospensione della coscienza di breve durata, in assenza di altra fenomenologia critica. All'EEG si sono riscontrati parossismi di breve durata infraclinici tipo PO e PPO a 3 Hz. Ha assunto etosuccimide con scarso beneficio e successivamente acido valproico con parziale controllo delle manifestazioni critiche e dei parossismi epilettiformi. In seguito all'introduzione del perampanel in add-on all'acido valproico si è registrata una netta riduzione della frequenza degli episodi critici da un episodio al giorno a due episodi al mese, della durata di qualche secondo. Si segnala ulteriore miglioramento dell'EEG con risoluzione delle anomalie epilettiformi.

Il perampanel è una promettente alternativa nei casi di epilessia generalizzata idiopatica con assenze farmacoresistente.

Bibliografia

1. *Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. J Child Neurol.*
2. *Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, Patten A, Malhotra M, Ngo LY, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy, 2020. Seizure.*

Il contributo della connettività funzionale e della teoria dei grafi alla definizione anatomo-elettro-clinica nella valutazione pre-chirurgica non invasiva

A. Scarabello¹, L. Ferri¹, S. Pelle², G. Pirazzini², G. Ricci², L. Di Vito³, F. Mason¹, M. Ursino², P. Tinuper⁴, F. Bisulli^{1, 3}

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

2. Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione "Guglielmo Marconi", Università di Bologna, Bologna

3. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), AUSL di Bologna, Bologna

4. Università di Bologna, Bologna

La zona epilettogena (ZE) innesca la crisi con un'attività rapida di basso voltaggio che, se origina in profondità, spesso sfugge alle registrazioni di superficie. L'EEG di scalpo tipicamente evidenzia un'attività ritmica più lenta e tardiva, espressione della propagazione della scarica [1]. Lo studio della connettività funzionale, nella fase antecedente alla prima modificazione clinica/EEG, potrebbe caratterizzare precocemente il network epilettogeno attivato dalla ZE, favorendone la lateralizzazione/localizzazione [2][3].

Abbiamo analizzato retrospettivamente EEG (40-canali) di tre pazienti con epilessia temporo-mesiale farmaco-resistente ed outcome post-chirurgico favorevole (Engel-Ia a 1 anno). Dopo ricostruzione del segnale EEG su 68 regioni corticali (ROI) mediante RM, abbiamo calcolato la connettività funzionale secondo Granger-Causality (GC) nei domini tempo-frequenza e stimato l'Hubness, misura della rilevanza delle ROI sulla base delle loro connessioni in uscita.

I pazienti (I-donna, II-donna, III-uomo, rispettivamente di 24, 38, 27 anni) presentavano crisi focali a semeiologia non lateralizzante, anomalie intercriche talora bilaterali (I, II) ed eziologia strutturale (I-lesione glioneuronale temporo-basale destra; II-cavernoma temporo-mesiale destro; III-encefalomeningocele temporo-polare destro). L'EEG ictale mostrava una scarica di frequenza caratteristica (I-alfa, II-theta, III-delta) sulle regioni temporali di destra (I, III) o con alternata prevalenza di lato e rapido coinvolgimento bilaterale (II). Nell'EEG precritico, GC/Hubness per le bande alfa (I), theta (II), nel tempo (III) identificavano ZE stabilmente a destra ed all'interno delle regioni successivamente resecate (2/3) (I-giro fusiforme; II-polo temporale).

Le misure di connettività funzionale e di teoria dei grafi, integrate nella correlazione anatomo-elettro-clinica, contribuiscono a lateralizzare e localizzare la ZE nella valutazione prechirurgica non-invasiva.

Bibliografia

1. Lagarde S, Bartolomei F. Focal epilepsies and focal disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Sep 20]. p. 17–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444641427000394>
2. Vespa S, Baroumand AG, Ferrao Santos S, Vrielynck P, de Tourtchaninoff M, Feys O, Strobbe G, Raftopoulos C, van Mierlo P, El Tahry R. Ictal EEG source imaging and connectivity to localize the seizure onset zone in extratemporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2020 May; 78:18–30.
3. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186–98.

Efficacia, sicurezza e tollerabilità di perampanel in pazienti oncologici complessi e con epilessia farmacoresistente

L. Sicurella¹, G. Barbarino¹, G. Vitale¹, A. Figura¹, G. Messina¹, R. Droga², M. Panebianco¹

1 ARNAS Garibaldi Catania – UOC Neurologia con Stroke Unit – Centro per l'Epilessia, Catania

2 ARNAS Garibaldi Catania – UOC Neurochirurgia, Catania

Perampanel ha dimostrato tollerabilità, sicurezza ed efficacia in pazienti complessi.

Riportiamo due casi clinici seguiti dal nostro Ambulatorio.

Caso 1: uomo di 32 anni, con trapianto di fegato in trattamento con ciclosporina e intolleranza al lattosio. Diagnosi di oligodendroglioma fronto-temporo-polare dx trattato neurochirurgicamente. Nel post-intervento comparsa di eventi critici caratterizzati da allucinazioni olfattive, riduzione del contatto, alcuni con evoluzione in generalizzata TC, a frequenza plurisettimanale. Iniziava terapia con levetiracetam e oxcarbazepina, con aumento degli enzimi epatici e pancreatici e scarso controllo delle crisi. Prima modifica terapeutica switch levetiracetam con brivaracetam con minima riduzione degli eventi critici. Successiva introduzione del Perampanel sospensione orale (priva di lattosio) con titolazione fino a 4 mg/die e progressiva riduzione fino a sospensione di oxcarbazepina, con riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi e normalizzazione dei valori enzimatici epatici e pancreatici.

Caso 2: donna di 62 anni, con diagnosi di linfoma non Hodgkin, chemiotrattato e complicato da emorragia fronto-parietale dx. Dopo alcuni mesi comparsa di crisi focali caratterizzate da clonie e parestesie all'emilato sn, non seguite da generalizzazione, a frequenza plurisettimanale. La pz assumeva carbamazepina e brivaracetam. Si aggiungeva in terapia perampanel con lenta titolazione fino alla posologia di 6 mg, con riduzione dell'intensità e della frequenza critica e buona tollerabilità.

Perampanel rappresenta una valida opzione terapeutica con un vantaggioso profilo di efficacia in soggetti con patologia neoplastica ed epilessia farmaco resistente e un buon profilo di tollerabilità anche in soggetti con importanti comorbilità.

Bibliografia

- 1. Abril Jaramillo J, et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). Epilepsy Behav. 2020 Jan; 102:106655.*
- 2. Coppola A, et al. Perampanel Confirms to Be Effective and Well-Tolerated as an Add-On Treatment in Patients with Brain Tumor-Related Epilepsy (PERADET Study). Front Neurol. 2020 Jun 25; 11:592.*
- 3. Laurenza A, et al. Absence of Liver Toxicity in Perampanel-Treated Subjects: Pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. Epilepsy Res. 2015 Jul; 113:76-85.*

Efficacia e tollerabilità del trattamento con perampanel in add-on in soggetti con epilessia farmaco-resistente ad esordio in età pediatrica

L. Siri¹, F. Vercellino², M.M. Mancardi¹, T. Giacomini¹, R. Cordani^{1,3}, L. Chiarella^{1,3}, L. Nobili^{1,3}

1 UO Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

2 UO Neuropsichiatria Infantile, Ospedale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

3 Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova

Il Perampanel (PER) è un antagonista selettivo, non competitivo, del recettore postsinaptico ionotropo del glutammato (AMPA), approvato per il trattamento in add-on di soggetti con epilessia focale con o senza secondaria generalizzazione di età ≥ 4 anni ed epilessia generalizzata di età ≥ 12 anni^{1,2,3}. Obiettivo di questo studio è valutare efficacia e tollerabilità del trattamento con PER in soggetti con epilessia farmaco-resistente ad esordio pediatrico.

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo mediante la raccolta di dati relativi a sesso, età, tipo ed eziologia dell'epilessia, frequenza delle crisi, farmaci antiepilettici precedentemente impiegati o in atto, dati elettroencefalografici, genetici e neuroradiologici prima e dopo l'avvio del trattamento con PER. L'efficacia è stata misurata valutando la frequenza delle crisi dopo aggiunta di PER, considerando il trattamento efficace in presenza di una riduzione della frequenza delle crisi $>50\%$. La tollerabilità è stata misurata valutando e registrando eventuali eventi avversi.

Sono stati inclusi 29 pazienti di età al follow-up compresa tra 13.5 e 34.8 anni (media 20.3), 10 con epilessia focale, 19 generalizzata; 16 pazienti presentavano eziologia strutturale, 6 genetica, 1 autoimmune, 1 infettiva, 5 sconosciuta. Al follow up, è stata documentata una riduzione della frequenza delle crisi $> 50\%$ nel 36.7% dei soggetti (43.7% nelle forme strutturali). Gli eventi avversi riscontrati includevano irritabilità (n=6), vertigini (n=1), sonnolenza (n=1).

Questi risultati confermano dati di letteratura che indicano buona efficacia del Parampanel nel trattamento di epilessie farmaco-resistenti ad esordio pediatrico^{2,3}. L'irritabilità è l'evento avverso più frequente nel nostro campione.

Bibliografia

1. Gasparini S, Ferlazzo E, Neri S, Cianci V, Iudice A, Bisulli F, Bonanni P, Caggia E, D'Aniello A, Di Bonaventura C, DiFrancesco JC, Domina E, Dono F, Gambardella A, Marini C, Marrelli A, Matricardi S, Morano A, Paladin F, Renna R, Striano P, Pascarella A, Ascoli M, Aguglia U; PEROC Study Group. Effectiveness of Perampanel as the Only Add-on: Retrospective, Multicenter, Observational Real-Life Study on epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2022 Sep 8;7(4):687–96. doi: 10.1002/epi4.12649. Epub ahead of print. PMID: 36082380; PMCID: PMC9712478.
2. Gao L, Shi L, Liu Q. Effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in the treatment of pediatric patients with uncontrolled epilepsy: A retrospective, single-center, real-world study. *Epilepsy Behav*. 2022 Dec;137(Pt A):108961. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108961. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36327645.
3. Chu SJ, Li Y, Tang JH. Effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4-12 years) with refractory epilepsy: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 11;101(45):e31408. doi: 10.1097/MD.00000000000031408. PMID: 36397377; PMCID: PMC9666151.

Telemedicina con dispositivi internet mobili per una cura innovativa dei pazienti con epilessia (TELE-EPIC)

L. Taruffi¹, M. Trivisano², M. Soldà¹, E. Matteo¹, B. Mostacci¹, F. Bisulli^{1,3}, C. Filosomi², E. Baldin¹, L. di Vito¹, L. Ferri^{1,3}, E. Raschi⁴, N. Pietrafusa², N. Specchio², F. Vigevano², P. Tinuper⁵, L. Vignatelli^{1*}, L. Licchetta^{1*}

*Questi autori hanno contribuito equamente al lavoro

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Centro Epilessia (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

2 IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Neurologia Clinica e Sperimentale, Roma

3 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie University of Bologna, Bologna

4 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche University of Bologna, Bologna

5 University of Bologna, Bologna

La telemedicina (TM) offre un valido supporto nel follow-up dei pazienti con epilessia (PcE)¹, tuttavia dati robusti sulla sua applicazione sono ancora scarsi. L'obiettivo dello studio è valutare la non inferiorità della TM attraverso videoconsulto rispetto alle visite ambulatoriali (VA) nel controllo delle crisi nei PcE.

Trial multicentrico randomizzato controllato (Tele-epic RCT)² che include PcE adulti e pediatrici randomizzati a TM e VA in rapporto 1:2. Sono state programmate visite di follow-up a 6, 12 e 18 mesi in modalità TM/VA a seconda del braccio di appartenenza. Il "controllo delle crisi" ai 18 mesi di follow-up è determinato dall'assenza di peggioramento, ovvero: (i) caduta di almeno 2 posizioni fra le categorie di frequenza: quotidiana/pluriquotidiana; settimanale/plurisettimanale; mensile/plurimensile; annuale/pluriennale; (ii) ricaduta dopo 12 mesi senza crisi; (iii) nuovo esordio/ricaduta di crisi convulsive, crisi tonico/atoniche con caduta, stato epilettico.

Abbiamo arruolato 525 PcE (età media 31,5±19 anni, F=52%): 174 randomizzati a TM, 351 a VA. Centosettantacinque pazienti hanno epilessia generalizzata (33,3%, TM=38%; VA=31%), 323 epilessia focale (61,5%, TM=57%; VA=64%), 9 epilessia generalizzata e focale (2%, TM=2%; VA=2%) e 18 epilessia di origine sconosciuta (3%, TM=3%; VA=3%). Settantasei presentano farmaco-resistenza (14,5%, TM=17%; VA=13%) e 61 disabilità intellettiva (11,6%, TM=10%; VA=13%). Centoquarantaquattro pazienti hanno completato il follow-up a 12 mesi (TM=51; VA=93): 13 (2%; TM=2%; VA=2%) hanno avuto un peggioramento secondo i criteri stabiliti.

Questo è il primo trial randomizzato controllato sull'applicazione della telemedicina nei PcE. I dati preliminari mostrano outcomes simili nei gruppi TM e VA, suggerendo la non-inferiorità della telemedicina nel monitoraggio dei PcE.

Bibliografia

1. Samia P, Sahu JK, Ali A, et al. Telemedicine for Individuals with epilepsy: Recommendations from International League Against Epilepsy Telemedicine Task Force [published online ahead of print, 2023 Feb 10]. *Seizure*. 2023; 106:85-91. doi: 10.1016/j.seizure.2023.02.005
2. Licchetta L, Trivisano M, Baldin E, Mohamed S, Raschi E, Mostacci B, Zenesini C, Contin M, Vigevano F, Bisulli F, Tinuper P, Vignatelli L. TELEmedicine for Epilepsy Care (TELE-EPIC): protocol of a randomised, open controlled non-inferiority clinical trial. *BMJ Open*. 2021 Dec 3;11(12): e053980. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053980. PMID: 34862297; PMCID: PMC8646970.

Uso del Perampanel in un caso di Encefalite Autoimmune con crisi focali

M.F. Tepedino, C. Di Blasi, P. Penza, A. Toriello, D. Arpaia, N. Buondonno, F. D'Ascoli, T. Maiese, R. Mazzeo, F. Murano, P. Barone

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno

L'epilessia rientra tra i criteri diagnostici di encefalite autoimmune (EA) [1]. Il trattamento delle EA è di tipo immunosoppressivo, tuttavia per il controllo delle crisi può essere necessaria una terapia antiepilettica a medio-lungo termine [2]. Attualmente le maggiori evidenze sull'uso del Perampanel sono in ambito oncologico [3], mentre dati sulla sua efficacia in EA sono limitate a case report.

Presentiamo un caso con EA sieronegativa in cui l'uso di Perampanel in first add-on ha permesso un miglior controllo dell'epilessia.

Donna di 20 anni con esordio ad aprile 2022 di crisi focali a frequenza pluri-quotidiana (fosfeni in emi-campo temporale sinistro) ed evoluzione in tonico-clonica bilaterale. L'obiettività neurologica era caratterizzata da atteggiamento fatuo, tratti disforico, disturbo del visus con visione sfocata e segni piramidali a destra. L'analisi del liquor mostrava lieve iper-protidorrachia, l'EEG attività epilettica nelle regioni posteriori bilateralmente, la RM encefalo lesioni iperintense in T2/FLAIR in sede occipito-mesiale bilaterale e i PEV alterazione della via ottica bilaterale. Lo screening virologico, paraneoplastico, autoimmune sistemico e liquorale risultavano negativi. Veniva fatta diagnosi di EA Sieronegativa ed impostata terapia con Metilprednisolone 1 gr x 5 giorni (seguito da Deltacortene 75 mg/die) e Levetiracetam 1000 mg x 2/die. Veniva poi aggiunto Perampanel 6 mg con miglior controllo delle crisi.

La terapia immunosoppressiva è il gold standard per le EA, tuttavia, non sempre il controllo delle crisi è ottimale. Ulteriori studi sono necessari per dimostrare l'efficacia del Perampanel nel trattamento dell'epilessia nelle EA.

Bibliografia

1. *Graus F et al., A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, Lancet Neurology, 2016.*
2. *Geis C et al., Autoimmune seizures and epilepsy, The Journal of Clinical Investigation, 2019.*
3. *Maschio M et al., Perampanel in brain tumor-related epilepsy: observational pilot study, Brain and Behavior, 2020.*

Acinetopsia come sintomo critico: caso clinico

L. Vassallo, S. M. Lima, E. Lo Mauro, F. Brighina, M. Gangitano

Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università di Palermo, 90127 Palermo

L'acinetopsia è un raro sintomo neurologico che consiste nell'incapacità di percepire il movimento. Tale deficit si manifesta in genere in seguito a lesione ischemica bilaterale coinvolgente l'area V5 della corteccia visiva, localizzata nel solco temporo-parieto-occipitale e specializzata nella percezione del movimento: a seguito della lesione di quest'area, il paziente non è in grado di rilevare oggetti in movimento¹; in altri casi, invece, le immagini vengono percepite come fotogrammi in una modalità definita "visione cinematografica" ². L'acinetopsia come sintomo di una crisi epilettica e non di lesione del sistema nervoso centrale è stata fin ora descritta soltanto in maniera aneddotica. Presentiamo pertanto il caso di un paziente che presenta crisi epilettiche focali consistenti in acinetopsia, seguite da perdita di coscienza e da generalizzazione della crisi con manifestazioni tonico-cloniche.

Il paziente è un uomo caucasico di 31 anni, con sviluppo psicofisico regolare e assenza di familiarità per epilessia che all'età di 19 anni ha iniziato a presentare crisi epilettiche descritte come un improvviso freezing delle immagini mentre guardava la televisione, seguito da perdita di coscienza e manifestazioni tonico-cloniche riferite dai familiari. Durante il sintomo visivo, il paziente afferma di non avere deficit di percezione delle altre modalità sensoriali (sente i rumori e le voci che lo circondano). Ha eseguito RMN encefalo, priva di lesioni, e registrazione EEG con riscontro di onde aguzze in regione occipitale destra; è stata dunque impostata terapia con Carbamazepina con buon controllo della sintomatologia. Effettua tutt'ora controlli semestrali presso il Centro per la cura delle Epilessie.

Bibliografia

1. Zeki S. Cerebral akinetopsia (visual motion blindness). A review. *Brain*. 1991 Apr;114 (Pt 2):811-24. doi: 10.1093/brain/114.2.811.
2. Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T. Akinetopsia with achromatopsia due to focal epilepsy. *Seizure*. 2019 Apr; 67:27-29. doi: 10.1016/j.seizure.2019.03.004.

Efficacia e tollerabilità di Cannabidiolo altamente purificato in pazienti con encefalopatie epilettiche sostenute da varianti patogenetiche in MECP2 e CDKL5 (Sindrome di Rett tipica e atipica): studio retrospettivo multicentrico italiano

A. Vignoli¹¹, I. Viganò¹, G. Prato², E. Alfei³, A. Orsini⁴, V. De Giorgis⁵, M. Celario⁵, S. Sartori⁶, J. Favaro⁶, G. Balletto⁷, L. Manfredini⁸, E. Ricci¹⁻¹⁰, P. Bonanni⁹, A. Danieli⁹, P. Veggiotti³⁻¹⁰, M.P. Canevini¹⁻¹⁰

1 Centro Regionale Epilessia "R. Canger", ASST Santi Paolo Carlo, Milano

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

3 UO Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

4 Servizio di Neurologia Pediatrica, U.O.C. Pediatria Universitaria, A.O.U. Pisana

5 S.C. Neuropsichiatria Infantile, Centro di Epilettologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, IRCCS Fondazione Mondino, Università degli Studi di Pavia

6 Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Dipartimento di salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova

7 IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Genova - Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili Università degli studi di Genova, DINOEMI, Genova

8 IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOSD Hospice Pediatrico "Il Guscio dei Bimbi" Centro di Riferimento Regionale di Terapia del dolore e cure palliative pediatriche, Genova

9 UOC Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Eugenio Medea, Polo di Conegliano e Pieve di Soligo, Treviso

10 Università degli Studi di Milano

11 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Valutare efficacia e tollerabilità di cannabidiolo altamente purificato (CBD) in pazienti con encefalopatia epilettica, inquadrabile nell'ambito di una sindrome di Lennox-Gastaut, con varianti patogenetiche nei geni MECP2 e CDKL5.

Studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale coinvolgente sette centri italiani. Minima durata del trattamento con CBD di sei mesi; l'endpoint primario era costituito da una riduzione (100-75 %, ≥ 75 %, ≥ 50 %) della frequenza critica. Altri criteri di efficacia erano miglioramento comportamentale e della qualità di vita. Per la tollerabilità, si sono considerati la frequenza e tipologia degli eventi avversi e la sospensione del trattamento per questi.

12 pazienti (11F, 1M), con varianti patogenetiche in MECP2 (5/12,42%), in CDKL5 (7/12,58%), età media di 16,8 anni (range 2-44), sono stati arruolati nello studio. Tutti erano farmacoresistenti (numero medio di farmaci anti-crisi concomitanti = 3). La dose media di CBD era 10 mg/kg/day all'ultima visita. Il follow-up medio era di 11 mesi. Si è osservata una riduzione della frequenza critica ≥ 50 % in 4/12 (33%), ≥ 75 % 3/12 (25%), 100-75% in 1/12 (9%), invariata in 4/12 (33%).

Segnalati una maggior partecipazione ambientale in 5/12 (42%), miglior qualità del sonno in 4/12 (33%), riduzione del disturbo del movimento in 1/12 (9%) pazienti.

Eventi avversi in 4/12 (33%) pazienti: sonnolenza in 3, rispettivamente in 1 apatia e agitazione comportamentale, quest'ultima ha determinato la sospensione del farmaco.

In una popolazione limitata di pazienti con sindrome di Rett, il CBD si conferma un farmaco con una buona efficacia e tollerabilità.

Bibliografia

1. Dale T, Downs J, Wong K, Leonard H. The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Behav.* 2021;122: 108152. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108152.
2. Hurley EN, Ellaway CJ, Johnson AM, Truong L, Gordon R, Galettis P, Martin JH, Lawson JA. Efficacy and safety of cannabidiol treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial. *Epilepsia.* 2022;63(7):1736-1747. doi: 10.1111/epi.17247.

Poster

**NEUROCHIRURGIA,
NEUROSTIMOLAZIONI,
STIMOLAZIONE VAGALE**

Outcome epilettologico, neuropsicologico e timing di sospensione della terapia anticrisi dopo chirurgia nei tumori neuroepiteliali a basso grado in età pediatrica

P. Bernardo, A. Rubino, S. Troisi, Claudio Ruggiero, Piero Spennato, Giuseppe Mirone, Giuseppe Cinalli

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli

I tumori a basso grado associati ad epilessia comprendono un ampio spettro di tumori corticali di basso grado e lenta crescita, della serie gliale o glioneuronale. La durata dell'epilessia e la precocità dell'intervento chirurgico, la resezione estesa dei tumori e la localizzazione nel lobo temporale sono considerati fattori predittivi di outcome favorevole. I tempi ottimali di sospensione post operatoria dei farmaci anticrisi (ASM) è tuttora oggetto di discussione.

Valutare l'outcome chirurgico, epilettologico e neuropsicologico e i tempi di sospensione dell'ASM dopo la chirurgia.

Sono stati raccolti dati clinici e chirurgici, tra cui età all'insorgenza delle crisi, durata dell'epilessia, resistenza ai farmaci, età all'intervento, localizzazione del tumore, grado di resezione del tumore, dati istologici, necessità di secondo intervento chirurgico, esito delle crisi e valutazione neuropsicologica.

Sono stati valutati 47 pazienti (25 lobo temporale, 22 extratemporale). L'età di insorgenza delle crisi era di $70 \pm 54,4$ mesi; l'età al momento dell'intervento era di $91,5$ mesi ± 52 mesi. La lobectomia temporo-mesiale anteriore e la lobectomia temporale estesa rappresentavano insieme il 44,6%, mentre i restanti erano lesionectomie estese. Dopo l'intervento chirurgico, il 76,5% erano liberi da crisi e la metà erano anche liberi da farmaci. All'interno della fascia di età studiata, il miglioramento è stato statisticamente nella comunicazione verbale, nell'indice di memoria di lavoro e nei domini di attenzione.

La chirurgia precoce e la resezione estesa del tumore si confermano come fattori prognostici positivi. La sospensione della terapia anticrisi non modificava l'andamento delle crisi, ma il timing era molto variabile e probabilmente influenzato da fattori che prescindevano dalle caratteristiche analizzate. L'impatto sulle funzioni cognitive dovrebbe essere indagato da ulteriori studi.

Bibliografia

1. *Boshuisen K et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. Lancet Neurol. 2012 Sep;11(9):784-91.*
2. *Pelliccia et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy associated tumors. J Neurosurg 127: 1147-1152, 2017*
3. *Faramand AM, et al. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children. Epilepsia. 2018 Jan;59(1):170-178.*

Ruolo delle strips corticali Wise (WCS) di nuova generazione nelle displasie corticali focali del fondo del solco (BOSD): case report

N. Biagioli^{3,4}, S. Morandi¹, E. Moriconi⁵, G. Giovannini^{1,2,3}, M. Pugnaghi³, N. Orlandi⁴, M. C. Cioclu⁴, A. E. Vaudano^{1,3}, G. Pavesi⁵, V. Tramontano¹, S. Meletti^{1,3,4}

1 SSD di Neurofisiologia Clinica - Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

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

3 SC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

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

5 SC di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze di Testa e Collo, AOU di Modena

Nella chirurgia dell'epilessia, l'elettrocorticografia intraoperatoria (iECoG) può aggiungere informazioni per identificare la zona epilettogena. Le BOSD sono difficili da individuare con l'iECoG a causa della loro localizzazione profonda. Descriviamo un paziente con epilessia del lobo frontale farmaco-resistente da BOSD, sottoposto a cortectomia guidata da iECoG utilizzando strips corticali di nuova generazione (Wise Cortical strip, WCS) in grado di adattarsi facilmente ai giri corticali.

Abbiamo eseguito registrazioni iECoG seriate con WCS (4 contatti, lunghezza: 62 mm; spessore: 0,25 mm; materiale: platino; diametro elettrodi: 2,3 mm; distanza inter-elettrodi: 10 mm) sulla sospetta lesione epilettogena, quindi sul bordo della resezione stimando l'attività epilettiforme secondo la classificazione di Palimini.

Uomo destrimane di 20 anni con esordio crisi frontali dall'età di 8. Il monitoraggio a lungo termine (LTM) mostrava numerose anomalie intercritiche (IED) e crisi epilettiche dagli elettrodi di scalpo frontali destri. 3TRM mostrava FCD sul fondo del solco frontale inferiore. L'iECoG, eseguito sulle convessità delle circonvoluzioni sospette mostrava solo punte sporadiche (Palmini A). Posizionando WCS sul pavimento del solco (tra giro precentralis e parsoperculari) si registrava attività ritmica continua/subcontinua di punte a 3-4 Hz dall'elettrodo più profondo (Palmini D). La registrazione dopo la resezione della BOSD non mostrava attività epilettiforme. All'istologia neuroni dismorfici e gliosi. Engel-Ia a 6 mesi.

L'iECoG è utile per definire la zona epilettogena, tuttavia, non è sempre facile eseguire una registrazione ottimale della corteccia sospetta. WCS ha permesso di eseguire una registrazione di qualità dal fondo del solco, portando alla resezione della corteccia epilettogena.

Bibliografia

- 1. Evaluation of a new cortical strip electrode for intraoperative somatosensory monitoring during perirolandic brain surgery. Johannes Sarnthein and alia. Clinical Neurophysiology Volume 142, October 2022, Pages 44-51*
- 2. Clinical utility of intraoperative electrocorticography for epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. Keshav Goel et alia. Epilepsia. 2022; 00:1-13.*
- 3. One-Stage, Limited-Resection Epilepsy Surgery for Bottom-of-Sulcus Dysplasia. Emma Macdonald-Laurs. At alia. Neurology. 2021 Jul 13;97(2): e178-e19*
Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, I.-§ F., Dubeau, F., da Costa, J. C., Olivier, A., Tampieri, D., Gloor, P., Quesney, F., Andermann, E., Paglioli, E., Paglioli-Neto, E., Coutinho, L., Leblanc, K., & Kim, H.-I. (1994). Intrinsic Epileptogenicity of Human Dysplastic Cortex as Suggested by Corticography and Surgical Results.

Quando la chirurgia non è percorribile: Effetti della Stimolazione del Nervo Vago e impatto sulla qualità di vita

G. Carfi Pavia¹, L. De Palma¹, C. Pepi¹, M. Mercier¹, A. De Benedictis², C.E. Marras², F. Vigevano¹, N. Specchio¹

1 Unità di Neurologia clinica e sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

2 Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La stimolazione del nervo vago (VNS) costituisce un'alternativa terapeutica palliativa per i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente, per cui la chirurgia resettiva è stata esclusa o non è stata risolutiva. Sebbene il VNS non costituisca un trattamento curativo, riduce la frequenza delle crisi e migliora la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Abbiamo valutato in maniera retrospettiva i pazienti sottoposti a impianto del dispositivo VNS, presso l'ospedale Pediatrico Bambino Gesù, da maggio 2007 a novembre 2021, con un follow up post-trattamento minimo di un anno. Abbiamo revisionato i dati clinici, e confrontato i dati neurofisiologici e l'outcome relativamente al periodo pre e post-impianto.

Il campione si componeva di 78 pazienti, con età media all'impianto di 17 anni +/- 10. 38 (49%) erano femmine e 40 maschi (51%). L'età media di esordio crisi era di 3,2 anni (+/- 4) e la durata media di malattia era di 14 anni (+/- 11). 51 pazienti (65,4%) avevano crisi a frequenza pluriquotidiana, 22 (28,2%) plurisettimanale e 5 mensile (6,4%). 64 pazienti (60%) hanno avuto una riduzione in frequenza e intensità delle crisi di entità buona o lieve, dopo il posizionamento del VNS, con un follow up mediano di 48 mesi. 9 pazienti (11%) hanno rimosso il VNS e 5 (6%) lo hanno spento per inefficacia o effetti indesiderati.

La VNS può risultare efficace nei pazienti con epilessia farmacoresistente e può portare a un miglioramento della qualità di vita, riferito dai pazienti stessi e dai loro caregiver.

Fattori predittivi di outcome epilettologico post-chirurgico in una casistica di pazienti adulti con epilessia del lobo temporale farmacoresistente

G. Didato¹, M. Rizzi², R. Di Giacomo¹, V. Cuccarini³, R. Garbelli¹, F. Doniselli³, N. Castelli², L. Rossini¹, E. Visani¹, C. Pastori¹, G. Marucci⁴, F. Deleo¹, A. Del Sole⁵, A. Stabile¹, M. de Curtis¹

1 SC Epilettologia Clinica e Sperimentale - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

2 SSD Neurochirurgia Funzionale - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

3 SC Neuroradiologia - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

4 SC Neuropatologia - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

5 SC Medicina Nucleare – ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

La terapia chirurgica dell'epilessia del lobo temporale (TLE) farmacoresistente è un trattamento efficace e sicuro (1, 2). Le cause di outcome non favorevole (nel 20-30% dei casi) possono essere chirurgiche o di non corretta definizione della zona epilettogena (3), ma ad oggi non sono state chiarite in modo definito.

Sono state analizzate retrospettivamente le caratteristiche pre e postchirurgiche (clinica, EEG, neuroimaging, neuropatologia, modifiche della terapia farmacologica dopo l'intervento) associate all'outcome epilettologico nei pazienti adulti operati per TLE farmacoresistente dal 2004 al 2020, con almeno 24 mesi di follow-up. I pazienti sono stati raggruppati sulla base dell'outcome post-chirurgico: 1) favorevole, ovvero completamente liberi da crisi (classi Engel Ia e Ic); 2) sfavorevole, ovvero restanti casi (inclusi pazienti con aure, classe Ib).

Sono stati identificati 203 pazienti (101 maschi, 102 femmine), 144 con outcome positivo, 59 con outcome negativo. La durata media del follow-up è stata di 82.8 ± 39.0 mesi. Dopo analisi statistica multivariata, i fattori maggiormente predittivi di outcome sfavorevole sono risultati: aura uditiva ($p=0.027$), localizzazione extratemporale o bilaterale di anomalie EEG preoperatorie ($p=0.041$), sospensione della terapia antiepilettica ($p<0.001$). Pur se non confermato dall'analisi multivariata, anche la maggior durata di malattia ($p=0.016$), la maggior frequenza critica ($p=0.036$), le crisi con secondaria generalizzazione ($p=0.029$) e le anomalie EEG postoperatorie ($p=0.002$) sono risultate associate ad outcome sfavorevole.

L'accurata raccolta di dati clinici e strumentali pre e postoperatori contribuisce alla adeguata identificazione dei migliori candidati al trattamento chirurgico per TLE farmacoresistente e al conseguimento di un buon outcome.

Bibliografia

- 1. Wiebe et al., A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001 Aug 2;345(5):311-8*
- 2. Pereira Dalio et al., Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients with Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors Front Neurol. 2022 Apr 25;13:833293.*
- 3. Didato et al., Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum Seizure. 2015 Sep; 31:112-9.*

La stimolazione invasiva del nervo vago modula la connettività EEG nelle persone con epilessia farmaco-resistente

F. Narducci^{1,2}, M. Boscarino^{1,2}, L. Ricci^{1,2}, J. Lanzone^{3,4}, T. Tufo⁵, B.M. Sancetta^{1,2}, M. Tombini^{1,2}, G. Assenza^{1,2}

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

2 Unità di Neurologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

3 Unità di Riabilitazione, Ospedale ONLUS FERB, Trescore Balneario

4 Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Roma

5 Unità di Neurochirurgia, Fakeeh University Hospital

La stimolazione invasiva del nervo vago (VNS) è una metodica di neurostimolazione sicura ed efficace nelle persone con epilessia farmaco-resistente (DRE), nonostante i suoi meccanismi d'azione rimangano non del tutto compresi. Abbiamo condotto uno studio longitudinale prospettico EEG quantitativo (qEEG) in persone con DRE per testare l'ipotesi che la VNS eserciti la sua azione anti-crisi modulando la connettività EEG.

Otto persone con epilessia candidate a VNS sono state arruolate in maniera prospettica e sottoposte a registrazione con EEG ad alta densità (64 canali) prima (T₀) e dopo 18 mesi (T₁) di neuromodulazione. Abbiamo analizzato le modifiche di connettività funzionale mediante "graph theory", utilizzando segmenti di EEG a riposo privi di anomalie, sia in fase di accensione (ON) che di spegnimento (OFF) della VNS. Contestualmente, abbiamo valutato le modifiche della connettività EEG indotte dalla VNS sulle anomalie epilettiformi interictali.

Sei pazienti sono risultati "responders" per aver raggiunto una riduzione della frequenza delle crisi >50% o un miglioramento della fase critica/post-critica. Abbiamo osservato una riduzione significativa della connettività EEG funzionale al T₁, esclusivamente in OFF ($p < 0.001$) e di entità maggiore nei responders. Inoltre, la connettività "disfunzionale" delle anomalie epilettiformi interictali si è ridotta significativamente al T₁, sia in OFF ($p < 0.001$) che in ON ($p < 0.001$).

La riduzione della connettività EEG intercritica indotta dalla VNS sembra suggerire il suo ruolo nel limitare la diffusione del network epilettico "disfunzionale". Inoltre, la riduzione contestuale della connettività funzionale valutata in OFF può indicare un'azione modulatoria della VNS sull'eccitabilità corticale.

Bibliografia

1. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav.* 2018;88S:2-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032
2. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia.* 2007;48(2):375-378. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00931.x
3. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci.* 2011; 2011:879716. doi: 10.1155/2011/879716

Studio stereo-elettroencefalografico in tre pazienti con sospetta epilessia temporal plus e sclerosi ippocampale omolaterale: quali riflessioni?

E. Pasini¹, L. Di Vito¹, L. Ferri¹, L. Zanuttini¹, F. Bisulli^{1,2}, R. Michelucci¹, D. Chiarello³, S. Francione³, F. Cardinale³, R. Mai³, M. Martinoni¹

1 IRCCS- Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna

2 Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences, University of Bologna, Bologna.

3 Centro Munari Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson, ospedale Niguarda, Milano

La sclerosi ippocampale (HS) è una nota causa di epilessia focale farmacoresistente e, se inserita nel contesto di una storia clinica classica e dati elettroencefalografici coerenti, ha una elevatissima probabilità guarigione dopo lobectomia temporale anteriore (ATL). Al contrario, quando la storia clinica, la semeiologia delle crisi, nonché i dati neurofisiologici non sono chiaramente omogenei emerge la necessità di effettuare ulteriori accertamenti diagnostici che chiariscano la reale eziopatogenesi al fine di escludere epilessie pseudotemporali (PTLE) o epilessie temporali plus (TPE) (1).

Riportiamo 3 pazienti affetti da epilessia focale farmacoresistente e HS. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a EEG di base e in privazione ipnica, video-EEG prolungata, RMN encefalo 3T e PET cerebrale nonché stereo-EEG con studio delle regioni fronto-orbitarie, temporali mesiali e laterali, opercolo-insulari omolaterali al lato della HS. Al termine dello studio di stereo-EEG (SEEG) sono state effettuate alcune termocoagulazioni. A seguito della ricomparsa delle crisi tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico.

La SEEG ha documentato che nonostante una semeiologia elettroclinica suggestiva di una TPE le crisi riconoscevano comunque un esordio dalle regioni temporo-mesiali e l'intervento neurochirurgico è stato quello di una ATL "tailored".

La SEEG è una tecnica neurofisiologica invasiva che trova una indicazione specifica anche nei casi di HS monolaterale, qualora i dati neurofisiologici/clinici suggeriscano un possibile precoce coinvolgimento/esordio in aree corticali extratemporali. I casi da noi studiati sembrano evidenziare che lo studio invasivo, pur non apportando significative variazioni al percorso chirurgico del paziente, permette di porre un giudizio prognostico più preciso.

Bibliografia

- 1. Surgical outcome of temporal plus epilepsy is improved by multilobar resection. C.Barba, S. Rheims, L.Minotti, L. Grisotto, S.Chabardès, M.Guenot, J.Isnard, S. Pellacani, M.Hermier, P. Ryvlin, P. Kahane. Epilepsia. 2022 Apr;63(4):769-776.*

Efficacia della stimolazione del nervo vago a lungo termine in pazienti con epilessia farmaco-resistente

L. Pellegrino¹, B. Kassabian¹, F. Ferreri^{1, 2}, A. Landi³, P. Vergobbi⁴, M. Vavla⁵, E. Osanni⁵, D. Polo⁶, G. Pauletto⁴, P. Bonanni⁵, F. Ranzato⁶, F. Dainese¹

1 Dipartimento di Neuroscienze, UOC Clinica Neurologica, Università degli Studi di Padova

2 Dipartimento di Neurofisiologia Clinica, Ospedale Universitario di Kuopio

3 Dipartimento di Neuroscienze, UOC Neurochirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Padova

4 Dipartimento di Neuroscienze, Clinica Neurologica e di Neuroriabilitazione, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine

5 IRCCS E. Medea, Struttura Organizzativa Semplice di Epilessia e neurofisiologia clinica, Conegliano

6 Centro Regionale Epilessie, UOC Neurologia, Ospedale San Bortolo

Lo scopo dello studio consiste nel valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della stimolazione vagale intermittente (VNS) in una coorte di pazienti con epilessia farmaco-resistente (DRE).

Studio retrospettivo su 83 pazienti sottoposti a intervento di VNS per DRE, reclutati da quattro Centri Epilessia del Nord-Est d'Italia, con un periodo di follow-up fino a 10 anni dall'intervento di impianto della VNS. I pazienti sono stati classificati in base al tipo di epilessia e all'eziologia: 65 pazienti hanno una epilessia ad esordio focale e di questi 17 sono affetti da epilessia del lobo temporale, 3 da sclerosi tuberosa, 8 da sindrome di Lennox-Gastaut; 2 da sindrome di Dravet; 2 da sindrome di West; 1 da sindrome di Angelman. Sono stati raccolti inoltre dati circa la prevalenza di comorbidità psichiatriche, la modalità di stimolazione, gli effetti collaterali e la terapia anticrisi (ASM) in atto al momento del follow-up.

L'analisi statistica preliminare, al momento eseguita su 30 pazienti, mostra una percentuale di responders pari al 37% a 12 mesi, al 48% a 24 mesi, fino ad arrivare al 67% a 120 mesi. Non sono stati riportati effetti indesiderati significativi. La VNS ha permesso una riduzione del numero di ASM dalla baseline (media 3,33, range 2-6) a 120 mesi dall'impianto (media 3, 2-4).

La stimolazione del nervo vago appare essere un trattamento efficace e sicuro a lungo termine, in grado di ridurre di oltre il 50% il numero delle crisi epilettiche a 10 anni in pazienti con epilessia farmaco-resistente.

Bibliografia

1. Pérez-Carbonell L et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol.* 2020 May;20(3):189-198. doi: 10.1136/practneurol-2019-002210. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31892545.
2. Toffa DH et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure.* 2020 Dec; 83:104-123. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.027. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33120323.

Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) MRI e SEEG guidata come completamento di chirurgia resettiva

A. Peretti¹, M. Piacentino², F.A. Raneri², V. Vitale³, R. Scotto Opipari³, D. Polo¹, P. Bonanni⁴, S. Francione⁵, F. Ranzato¹

1 Ospedale San Bortolo, Centro Regionale Epilessie, UOC Neurologia, Dipartimento Strutturale di Neuroscienze, Vicenza

2 Ospedale San Bortolo, UOC Neurochirurgia, Dipartimento Strutturale di Neuroscienze, Vicenza

3 Ospedale San Bortolo, UOC Neuroradiologia, Dipartimento Strutturale di Neuroscienze, Vicenza

4 IRCCS Eugenio Medea, Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano, Treviso

5 Ospedale Niguarda, Centro di Chirurgia dell'Epilessia, Milano

La LITT è una recente metodica che consente una selettiva ablazione, MRI guidata in tempo reale, della zona epilettogena attraverso il calore emesso da un device laser. Ad oggi sono segnalati pochi casi di utilizzo della LITT con scelta del bersaglio basata su uno studio SEEG e di LITT come completamento di una precedente chirurgia.

Descriviamo il caso di una donna di 27 anni affetta da epilessia focale farmaco-resistente secondaria a displasia insulo-opercolare sinistra esordita all'età di 11 mesi. La paziente ha eseguito una prima lesionectomia parziale con cortectomia opercolare sinistra nel 1999. Per la persistenza di crisi fin dall'immediato post-operatorio, nel 2007 è stata eseguita un'esplorazione SEEG con definizione della zona epilettogena in corrispondenza del residuo displasico insulare. Nel 2008 è stata sottoposta ad allargamento della lesionectomia insulo-opercolare sn che ha soppresso le crisi per 18 mesi, poi successiva ricomparsa con frequenza pluriquotidiana ed identica presentazione clinica. La rivalutazione dei dati SEEG raccolti nel 2007 ha consentito di rilevare la presenza di un residuo lesionale insulare corrispondente ai contatti più interni dall'elettrodo "P", dove erano state registrate crisi spontanee e provocate dalla stimolazione elettrica. Ripercorrendo la traiettoria di tale elettrodo, nel gennaio '23 è stata eseguita una procedura LITT sulle aree corrispondenti ai contatti critici della precedente esplorazione.

Attualmente la paziente è libera da crisi.

Una delle indicazioni della LITT MRI guidata può essere il completamento di una precedente chirurgia resettiva. Un preliminare studio SEEG può consentire una ablazione ancora più mirata e selettiva.

Bibliografia

- 1. Hoppe C, Witt J-A, Christoph Helmstaedter, Gasser T, Vatter H, Elger C. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. 2017 May; 48:45-52.*
- 2. Gireesh ED, Lee K, Skinner H, Seo J, Chen PC, Westerveld M, Beegle RD, Castillo E, Baumgartner J. Intracranial EEG and laser interstitial thermal therapy in MRI-negative insular and/or cingulate epilepsy: case series. J Neurosurg. 2020 Dec 11:1-9.*
- 3. Gupta K, Cabaniss B, Kheder A, Gedela S, Koch P, Hewitt KC, Alwaki A, Rich C, Ramesha S, Hu R, Drane DL, Gross RE, Willie JT. Stereotactic MRI-guided laser interstitial thermal therapy for extratemporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2020 Aug;61(8):1723-1734.*

Le aure olfattive nell'epilessia tumore-associata: caratteristiche clinico-strumentali

P. Vergobbi¹, A. Nilo², T. Ius³, B. Tomasino⁴, I. Guarracino⁴, M. Skrap³, M. Valente¹, G. Pauletto⁵

1 Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, Udine

2 Clinica Neurologica, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

3 Neurochirurgia, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

4 IRCCS E. Medea, San Vito al Tagliamento, Pordenone

5 Neurologia, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, ASUFC, Udine

Le aure olfattive sono tipicamente associate all'epilessia del lobo temporale¹. Sono principalmente causate da sclerosi temporale-mesiale e lesioni tumorali che interessano il lobo temporo-mesiale e meno frequentemente la regione fronto-basale². Tuttavia, esistono pochi dati in letteratura focalizzati sulle aure olfattive in pazienti affetti da epilessia tumore-associata.

Studio retrospettivo su pazienti operati per lesioni gliali presso la Neurochirurgia di Udine nel periodo compreso tra gennaio 2012 e gennaio 2022, che hanno manifestato almeno una crisi olfattiva nel corso della storia di malattia.

Sono stati raccolti i dati di 6 pazienti (1 uomo, 5 donne). Tutti presentavano lesioni localizzate nell'emisfero sinistro con coinvolgimento del lobo temporo-mesiale e insulare (astrocitoma, oligodendroglioma, glioblastoma). Quattro pazienti hanno presentato crisi olfattive semplici (cacosmia, odori neutri), mentre 2 pazienti hanno riferito crisi olfattive complesse (odore di cibo, di incenso o di cloro). La maggior parte dei pazienti ha presentato crisi all'esordio; 2 pazienti hanno presentato aure olfattive alla recidiva. L'outcome epilettologico risultava tendenzialmente meno favorevole, poiché al follow-up solamente 2 pazienti sono risultati in classe di Engel Ia.

Nei pazienti con epilessia tumore-relata la presenza di crisi olfattive può avere un ruolo prognostico in particolare per l'outcome epilettologico, sia per la sede della lesione sia per la difficoltà diagnostica. Ampie casistiche mirate su pazienti con epilessia tumore-relata sono auspicabili per meglio definire il ruolo prognostico e l'adeguato trattamento di queste crisi.

Bibliografia

- 1. Taşcı İ, Balgetir F, Müngen B, Gönen M. Epileptic olfactory auras: a clinical spectrum. Neurol Sci. 2021 Aug;42(8):3397-3401. doi: 10.1007/s10072-020-04999-x. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428053*
- 2. Acharya V, Acharya J, Lüders H. Olfactory epileptic auras. Neurology. 1998 Jul;51(1):56-61. doi: 10.1212/wnl.51.1.56. PMID: 9674778*

La scena multimodale in Stereo-EEG: una piattaforma per un linguaggio multidisciplinare

L. Zanuttini^{1,4}, L. Ferri⁴, E. Pasini², L. Di Vito², R. Mai⁵, L. Tassi⁵, D. Chiarello⁵, G. Vornetti^{3,4}, C. Tonon^{3,4}, G. Lo Russo⁵, P. Tinuper⁴, F. Bisulli⁴, R. Michelucci², F. Cardinale^{5,6}, M. Martinoni¹

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC di Neurochirurgia, Ospedale Bellaria, Bologna

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

3 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Neuroimmagini Funzionali e Molecolari, Ospedale Bellaria, Bologna

4 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

5 Centro "Claudio Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia - ASST GOM Niguarda, Milano

6 Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Istituto di Neuroscienze, Università degli Studi di Parma

L'EEG invasivo è necessario in circa il 30% dei candidati alla chirurgia dell'epilessia. La stereoelettroencefalografia (Stereo-EEG) è un metodo sviluppato a partire dagli anni '50 a Parigi, basato sull'impianto personalizzato di elettrodi intracerebrali al fine di definire la zona epilettogena sulla base delle correlazioni anatomico-elettro-cliniche. L'idea originale di Talairach(1) di mappare tutte le informazioni disponibili nello spazio stereotassico allo scopo di perfezionare la diagnosi, definire la strategia d'impianto, interpretare spazialmente la video-Stereo-EEG e pianificare l'intervento resettivo, può essere modernamente implementata con la costruzione di scene multimodali tridimensionali rese possibili dai moderni software per neuroimmagini.

Il workflow dell'ospedale Niguarda di Milano (2-3) è stato adattato alla realtà dell'ospedale Bellaria di Bologna. I punti chiave dal punto di vista chirurgico sono la RM ad alta risoluzione, l'angiografia 3D, un robot stereotassico e una TC intraoperatoria. Una scena multimodale includente i dati pre- e post-impianto viene assemblata per ogni paziente.

Tra il febbraio 2022 e il febbraio 2023 sono stati sottoposti a Stereo-EEG 7 pazienti (96 elettrodi) senza complicanze. La scena multimodale è stata sempre costruita con successo e ha consentito di mappare le informazioni nello spazio 3D e, soprattutto, di pianificare e discutere gli aspetti epilettologici, neurofisiologici e chirurgici.

È stato possibile replicare il modello di pianificazione e impianto mantenendone il profilo di sicurezza e accuratezza. In particolare, la pipeline software ha permesso di costruire scene multimodali che consentissero ai diversi specialisti la discussione del caso con un linguaggio comune e condiviso, amplificando così il carattere multidisciplinare della materia.

Bibliografia

1. Chauvel P. Contributions of Jean Talairach and Jean Bancaud to epilepsy surgery. In: Lüders HO, Comair YG, editors. *Epilepsy Surgery. Second Edi.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 35-41.
2. Cardinale F, Rizzi M, Vignati E, Cossu M, Castana L, d'Orio P, Revay M, Costanza MD, Tassi L, Mai R, Sartori I, Nobili L, Gozzo F, Pelliccia V, Mariani V, Lo Russo G, Francione. *Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre.* S.Brain. 2019 Sep 1;142(9):2688-2704. doi: 10.1093/brain/awz196.
3. Cardinale F, Rizzi M, D'Orio P, Casaceli G, Arnulfo G, Narizzano M, Scorza D, De Momi E, Nichelatti M, Redaelli D, Sberna M, Moscato A, Castana L. A new tool for touch-free patient registration for robot-assisted intracranial surgery: application accuracy from a phantom study and a retrospective surgical series. *Neurosurg Focus.* 2017;42(5): E8.

Poster

**NEUROFISIOLOGIA,
NEUROIMMAGINI**

Connettività EEG come biomarcatore terapeutico nell'epilessia farmaco-resistente: predizione della risposta clinica dopo terapia con cenobamato

G Assenza¹⁻², L Ricci¹, C Vico¹, F Narducci¹, M Boscarino¹, B Sancetta¹, J Lanzone³, C Liguori⁴, P Menna⁵, N.B Mercuri⁴, V Di Lazzaro¹⁻², M Tombini¹⁻²

1 University Campus Bio-Medico of Rome, Neurology, Neurophysiology and neurobiology research unit, Department of Medicine and Surgery, Rome

2 Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Neurology Unit, Rome, Italy, University Campus Bio-Medico of Rome, Department of Medicine and Surgery, Rome

3 Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Neurorehabilitation Unit of Milan Institute, Milan

4 University Hospital of Rome Tor Vergata, Sleep Medicine Centre, Neurology Unit, Rome

5 Operative Research Unit of Clinical Pharmacology, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome

L'epilessia è un disturbo di network cerebrale e l'analisi EEG quantitativa con le misure di connettività ne studia le dinamiche ed è sensibile alla risposta clinica ai diversi trattamenti, candidandosi come biomarcatore di risposta in epilessia. Lo scopo dello studio è verificare se la connettività EEG possa fornire informazioni prognostiche anche nelle persone affette da epilessia farmaco-resistente (EFR).

18 persone con EFR (8 femmine, 47±16 anni) e venticinque controlli. Due EFR si sono ritirati. Sedici partecipanti sono stati sottoposti a EEG 19-canali prima e dopo terapia con cenobamato (CNB). Sono state calcolate la densità di potenza spettrale (PSD) e il valore di phase locking (PLV) della connettività per le bande di frequenza delta, theta, alfa, beta e gamma. Le prestazioni cognitive sono state valutate con il test Epitrack® ed è stata monitorata la frequenza delle crisi.

11/16 (69%) partecipanti con EFR sono risultati responders (riduzione >50% delle crisi). Le modifiche della connettività EEG riescono a prevedere con precisione i responders (accuratezza 87%, AUC 94%, sensibilità 91%, specificità 80%). La riduzione della PLV è correlata alla riduzione delle crisi in tutte le bande di frequenza, ad eccezione dell'alfa ($p=0.39-0.004$). Nessuna delle persone con EFR ha mostrato un peggioramento cognitivo.

La riduzione della connettività EEG indotta da CNB prevede la risposta clinica nelle persone con EFR, confermando il suo potenziale di biomarcatore di risposta in epilessia. Il cenobamato è una scelta farmacologica efficace per i pazienti affetti da EFR, senza che ciò influisca sulle loro prestazioni cognitive.

Modelli spaziali distinti di compromissione della materia grigia e bianca correlati all'età di insorgenza delle crisi nell'epilessia del lobo temporale

A. Ballerini^{1,2}, D. Arienzo^{2,3}, A. Stasenko^{2,3}, A. Schadler^{2,3}, A.E. Vaudano^{1,4}, S. Meletti^{1,4}, E. Kaestner^{2,3}*
C.R. McDonald^{2,3}*

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

2 Dipartimento di Psichiatria, Università della California, San Diego

3 Centro di Imaging Multimediale e Genetica, Università della California, San Diego

4 Unità Complessa di Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Sant'Agostino Estense di Baggiovara, Modena

**Questi autori hanno contribuito egualmente come senior authors*

L'epilessia del lobo temporale (TLE) è un disturbo che comporta atrofia cortico-sottocorticale e alterazione della sostanza bianca^{1,2}. Pochi studi hanno affrontato il modo in cui questi cambiamenti patologici si relazionino tra loro^{3,4}. In questo studio abbiamo analizzato i pattern spaziali che sottendono le lesioni della materia bianca (WM) e grigia (GM) in pazienti TLE in relazione all'età d'esordio delle crisi (AEO).

82 TLE e 59 controlli sono stati sottoposti a sequenze T1-3D e DTI al fine di estrarre: volumi ippocampali, spessore corticale, anisotropia frazionale (FA) e diffusività media (MD) della WM superficiale (SWM) e dei fasci di WM. Sono stati dunque esaminati i pattern di alterazione cortico-sottocorticale rispetto ai controlli. Infine, abbiamo esplorato le relazioni non-lineari tra SWM, CT e atrofia ippocampale rispetto all'AEO.

L'atrofia corticale ha mostrato un pattern diffuso, bilaterale, principalmente centroparietale. Le maggiori alterazioni della SWM e dei fasci sono state osservate nelle regioni temporo limbiche ipsilaterali. Le correlazioni hanno suggerito una relazione tra l'atrofia ippocampale e l'interruzione generalizzata della SWM nei pazienti che hanno sviluppato l'epilessia durante l'infanzia. Al contrario, un'atrofia concomitante di CT e SWM del lobo temporale mesiale ipsilaterale è stata riscontrata nei pazienti TLE ad insorgenza adulta.

I nostri risultati suggeriscono che, sebbene i modelli di atrofia corticale, ippocampale e WM appaiano spazialmente distinti, la loro relazione dipenda dall'AEO. Se sviluppare una TLE durante l'infanzia può comportare lesioni concomitanti della SWM e dell'ippocampo, l'insorgenza in età adulta può innescare un'atrofia congiunta della SWM e della CT di natura neurodegenerativa.

Bibliografia

- 1. Whelan et al., 2018*
- 2. Hatton et al., 2020*
- 3. Liu et al., 2016 - Chang et al., 2019*

Caratteristiche elettrocliniche, radiologiche ed istopatologiche di encefaloceli del lobo temporale associati ad epilessia

A. Burini^{1,2}, E. Visani¹, F.M. Doniselli³, V. Cuccarini³, R. Garbelli¹, G. Marucci⁴, D. De Santis¹, G. Didato¹, F. Deleo¹, C. Pastorì, A. Stabile¹, F. Villani⁵, M. Rizzi⁶, L. Girardi⁷, M. de Curtis¹, R. Di Giacomo¹

1 Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

2 Neurologia Clinica, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università di Udine

3 Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

4 Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

5 Neurofisiopatologia e Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

6 Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

7 Dipartimento di Environmental Systems Science, Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zürich

Gli encefaloceli (ENC) causano diverse complicanze cliniche, tra cui epilessia focale farmaco-resistente, curabile con chirurgia dell'epilessia.1-3

Descriviamo le caratteristiche cliniche, diagnostiche e neuropatologiche di 12 pazienti con ENC temporale ed epilessia che hanno eseguito studio pre-chirurgico e li confrontiamo con un gruppo di controllo di 26 pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE).

Sei pazienti avevano ENC unilaterale e 6 bilaterale. Rispetto ai controlli, i pazienti con ENC presentavano esordio di epilessia mediamente più tardivo, maggiore prevalenza di comorbidità psichiatriche, nessuna storia di convulsioni febbrili e alcune differenze nella semeiologia ictale. Alla RM encefalo, 7 pazienti mostravano segni di gliosi e 9 segni di ipertensione endocranica. L'analisi dell'EEG intercritico nei pazienti con ENC ha evidenziato attività prominente in banda beta/gamma nelle regioni frontali, brevi sequenze di attività rapida di basso voltaggio intercritica e una minore prevalenza di attività lenta nel sito di lesione rispetto ai controlli. L'EEG critico, disponibile per 9 pazienti, mostrava una diffusione controlaterale della scarica più tardiva nei pazienti con ENC. Tutti i pazienti con ENC sottoposti a chirurgia dell'epilessia (7 lobectomie temporali antero-mesiali e 1 lesionectomia) hanno ottenuto un ottimo outcome post-chirurgico (classe di Engel I). L'analisi neuropatologica ha riscontrato 4 pattern caratteristici: erniazione di frammenti di parenchima cerebrale circondati da cellule meningee, distorsione focale dello strato I della corteccia, setti di sostanza bianca nella corteccia e alterazioni del profilo dei giri corticali.

Queste peculiarità possono aiutare gli epilettologi a sospettare la presenza di ENC, un'entità clinica ad oggi sottodiagnosticata.

Bibliografia

1. Lapalme-Remis S, Witte RJ, Wong-Kisiel LC. Anteroinferior Temporal Encephalocele: A Surgically Treatable Cause of Pharmacoresistant Epilepsy. *Pediatr Neurol* [online serial]. Elsevier Inc.; 2017; 77:89–90. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.003>.
2. Gil Guerra AB, Rodríguez Velasco M, Sigüenza González R, Sánchez Ronco MA. Temporal lobe encephalocele, a subtle structural lesion that can be associated with temporal lobe epilepsy. *Neurologia* [online serial]. Sociedad Espanola de Neurologia; 2020; 35:216–217. Accessed at: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.01.004>.
3. Faulkner HJ, Sandeman DR, Love S, Likeman MJ, Nunez DA, Lhatoo SD. Epilepsy surgery for refractory epilepsy due to encephalocele: A case report and review of the literature. *Epileptic Disorders*. 2010; 12:160–166.

Ruolo clinico e prognostico dei Periodic Discharges (PD) nei pazienti con tumore cerebrale

S. Consoli¹, F. Dono¹, G. Evangelista¹, C. Corniello¹, D. De Angelis¹, S. Cipollone¹, D. Liviello¹, M. Onofri¹, F. Anzellotti¹, S. Sensi^{1,2,3}

1 Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, University "G. D'Annunzio" of Chieti-Pescara
2 Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST-, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara
3 Institute for Mind Impairments and Neurological Disorders - iMIND, University of California - Irvine, Irvine

I Periodic Discharges (PDs), Generalized (GPDs) o Lateralized (LPDs), sono un pattern EEG frequentemente riscontrato in associazione a lesioni cerebrali focali. L'interpretazione clinica e l'origine fisiopatologica dei PD è controversa. Lo scopo di questo studio è quello di descrivere la prevalenza dei PD nei pazienti con tumore cerebrale.

Centosettantacinque pazienti adulti con tumorale cerebrale (primitivo o metastatico) sono stati retrospettivamente selezionati. Abbiamo quindi analizzato la popolazione di pazienti che mostravano PD alla registrazione EEG, correlandola con il tumore cerebrale, i dati demografici e le manifestazioni cliniche.

115 pazienti con tumore cerebrale primitivo e 60 con metastasi cerebrali sono stati analizzati. I pazienti con tumore cerebrale primitivo presentavano più frequentemente PD all'esordio, indipendentemente dalla dimensione del tumore. I pazienti con tumori cerebrali primitivi con PD rispetto a quelli senza, presentavano più spesso una localizzazione parieto-occipitale e un tumore di alto grado. Non sono state osservate differenze in base a sesso, età e terapia. Pazienti con PD presentavano un quadro di LPD nel 91.7% dei casi, ad una frequenza media di 1.25 Hz e localizzazione temporale (75%), concordante con il lato della lesione tumorale (66.7%). In tre pazienti è stato registrato uno stato epilettico, mentre nei restanti nove non sono state riportate manifestazioni cliniche.

Nei pazienti con tumore cerebrale, soprattutto se primitivi di alto grado, il coinvolgimento delle aree cerebrali posteriori e profonde potrebbe essere alla base della comparsa di pattern PD, correlando con il rischio di sviluppare crisi epilettiche e di progressione del tumore.

Bibliografia

1. Hirsch LJ, Fong MWK, Leiting M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806
2. Andraus ME, Andraus CF, Alves-Leon SV. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(2):145-151. doi:10.1590/s0004-282x2012000200014
3. Marcuse LV, Lancman G, Demopoulos A, Fields M. Nonconvulsive status epilepticus in patients with brain tumors. *Seizure.* 2014;23(7):542-547. doi: 10.1016/j.seizure.2014.04.003

Mioclono associato a positività NMDArAb: analogie in tre condizioni cliniche diverse

F. Deleo, A. Stabile, S. Franceschetti, C. Pastori, G. Didato, R. Di Giacomo, M. de Curtis, L. Canafoglia

U. O. Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

La positività agli anticorpi anti NMDAr (NMDArAb) è associata a una nota forma di encefalite autoimmune^{1,2}, sebbene possano essere trovati anche in altre condizioni^{1,3}. Presentiamo tre pazienti con quadri sindromici eterogenei ma accumulati dalla positività NMDArAb e mioclono.

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici, radiologici, elettroencefalografici e poligrafici dei tre pazienti.

Paziente a). Uomo, esordio a 45 anni con confusione, agitazione e delirio. L'EEG mostrava una attività delta ritmica, la RMN encefalo risultava normale. Il quadro clinico deponeva per una encefalite anti NMDAr¹. La poligrafia muscolare documentava potenziali mioclonici d'azione più evidenti agli arti inferiori. Paziente b). Uomo, esordio a 25 anni con sporadiche crisi focali e talora evoluzione tonico-clonica. Alla RMN encefalo plurime lesioni captanti contrasto. Il quadro radiologico e istopatologico era suggestivo per una vasculite primitiva del SNC. L'EEG con poligrafia evidenziava un disordine del movimento con caratteristiche tremorigene agli arti superiori e miocloniche agli arti inferiori. Paziente c). Donna, esordio all'età di 20 anni con cefalea, vomito e crisi convulsive a partenza focale motoria. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi sul vertice, la RMN encefalo risultava normale. Alla poligrafia mioclonie d'azione prevalenti agli arti inferiori ad andamento subcontinuo e ripetitive ad elevata frequenza. Un'analisi di back-averaging in tutti e tre i casi supportava l'origine corticale del fenomeno.

I tre pazienti, clinicamente eterogenei, sono accumulati dalla positività NMDArAb e da un mioclono prevalente agli arti inferiori, suggerendo un ruolo patogenetico dell'anticorpo nella genesi di questo disturbo del movimento indipendentemente dal quadro clinico.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.
2. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis. *Autoimmun Rev.* 2022 Apr;21(4):103057. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103057. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35092831.
3. Cullen AE, Palmer-Cooper EC, Hardwick M, Vaggers S, Crowley H, Pollak TA, Lennox BR. Influence of methodological and patient factors on serum NMDAR IgG antibody detection in psychotic disorders: a meta-analysis of cross-sectional and case-control studies. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):109-120. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30432-6. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33357497.

Alterazione nella diffusione delle valanghe neuronali nell'epilessia del lobo temporale correlata alle prestazioni cognitive: uno studio hdEEG

G.M. Duma¹, A. Danieli¹, G. Mento², V. Vitale³, R. Scotto Opipari³, V. Jirsa⁴, P. Sorrentino⁴, P. Bonanni¹

1 IRCCS E. Medea – Unità di Epilessia ed Elettrofisiologia clinica – La Nostra Famiglia, Conegliano

2 Dipartimento di Psicologia Generale - Università degli Studi di Padova

3 Dipartimento di Neuroscienze – Unità di Neuroradiologia - Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza

4 Istituto di Neuroscienze dei Sistemi – Università di Marsiglia Aix-en-Provence, Marsiglia

La dinamica cerebrale è caratterizzata da diffuse coattivazioni aperiodiche chiamate valanghe neuronali (VN) la cui presenza è correlata a dinamiche cerebrali ed elaborazione delle informazioni ottimali. Nell'epilessia le dinamiche cerebrali sono alterate su larga scala, impattando anche sul funzionamento cognitivo. Sfruttando la cornice teorica delle VN abbiamo studiato le alterazioni funzionali dell'attività basale dell'elettroencefalografia ad alta densità (HDEEG) in pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT).

Le VN sono definite come l'attivazione sopra una specifica soglia in qualsiasi regione corticale che termina quando tutte le regioni tornano alla baseline. La probabilità di diffusione delle valanghe tra due regioni cerebrali è stata calcolata producendo le matrici di transizione (MT). Abbiamo poi correlato la diffusione delle valanghe con le funzioni cognitive.

Le analisi evidenziano differenze nelle MT tra pazienti vs. controlli clusterizzate in regioni funzionalmente e strutturalmente rilevanti per la ELT, come la corteccia entorinale, il giro fusiforme, il giro temporale inferiore e la corteccia cingolata anteriore. La centralità della corteccia entorinale sinistra nella MT correla con le prestazioni della memoria a lungo termine.

I risultati mostrano che i modelli di propagazione delle VN su larga scala sono alterati nella ELT, e le aree funzionalmente alterate sono identificabili a partire dall'attività basale. Ciò suggerisce un potenziale applicativo, come ad esempio fornire ipotesi diagnostiche nei casi in cui il monitoraggio EEG non porta alla registrazione di crisi epilettiche. Inoltre, la relazione tra modelli specifici di propagazione e prestazioni di memoria supporta la rilevanza neurofisiologica delle valanghe neuronali nell'efficienza del funzionamento cognitivo.

Influenza della terapia anti-crisi sulla sostanza grigia corticale e sottocorticale in soggetti con epilessia del lobo temporale mesiale

C. Fratto¹, I. Sammarra¹, M.E. Caligiuri², F. Fortunato¹, A. Giugno¹, I. Martino¹, G. Magro¹, L. Marino¹, A. Labate³, A. Gambardella¹

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

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

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

Valutare le variazioni corticali e sottocorticali di sostanza grigia tra i soggetti affetti da epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE) farmacosenibile¹ in trattamento con ASM e quelli non in terapia rispetto a un gruppo di controlli sani.

Sono stati sottoposti ad una 3T RM cerebrale 58 controlli e 57 pazienti MTLE, di cui 22 (età media: 39.8±14.2 anni) non in trattamento e 35 (età media: 36.8±12.2 anni) che assumevano un singolo ASM, omogenei per durata di malattia. L'analisi della sostanza grigia è stata effettuata utilizzando il software Free Surfer. Le misurazioni sono state comparate tra gruppi tramite ANCOVA con età, sesso e volume intracranico come covariate di non-interesse. Otto pazienti con MTLE sono stati sottoposti ad un ulteriore follow-up di RM (4±3.3 anni) e l'analisi longitudinale è stata condotta costruendo un modello lineare misto.

L'ANCOVA ha dimostrato un aumento statisticamente significativo a carico dell'istmo del giro cingolato di sinistra nei soggetti MTLE naive rispetto ai controlli ($p=0.001$), ma non rispetto al gruppo in trattamento ($p=0,058$). Non sono state riscontrate differenze significative nei volumi sottocorticali e nelle misure della superficie cerebrale tra i tre gruppi. All'analisi longitudinale, è stata evidenziata una progressiva atrofia a carico dell'insula destra ($p=0,007$) e della superficie del giro parietale inferiore sinistro ($p=0,006$), del precuneo sinistro ($p=0,006$) e del giro parietale superiore sinistro ($p=0,001$).

Il nostro studio suggerisce un effetto limitato dei farmaci anti-crisi sulla sostanza grigia corticale e sottocorticale, ridimensionando la loro influenza negli studi di neuroimaging^{2,3}.

Bibliografia

1. Labate A, Gambardella A, Andermann E, Aguglia A, Cendes F, Berkovic SF, Andermann F. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7, 237-240.
2. Pardoe HR, Berg AT, Jackson GD. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology* 2013; 80:1895-1900.
3. Whelan CD, Altmann A, Botia JA, Jahanshad N, Hibar DP, Absil J, et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain.* 2018;141(2):391-408.

Analisi quantitativa di EEG in pazienti epilettici trattati con Perampanel

S.M. Lima, E. Lo Mauro, L. Vassallo, F. Brighina, M. Gangitano

Università degli Studi di Palermo, dipartimento di Biomedina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Via del Vespro 143, Palermo

Il Perampanel (Fycompa®) è un antagonista non competitivo selettivo del recettore ionotropico del glutammato di tipo AMPA indicato prevalentemente per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche parziali con o senza generalizzazione secondaria e per le crisi generalizzate primarie (1). Abbiamo valutato le variazioni delle mappe spettrali indotte dalla terapia.

Sono stati arruolati sei pazienti seguiti dal nostro centro che hanno intrapreso terapia con Perampanel. Abbiamo registrato due elettroencefalogrammi seriati effettuati al giorno T₀ (in cui è stato prescritto il farmaco) e al T₁ (al controllo effettuato a un anno). Sono stati valutati i tracciati di base ed eseguita l'analisi quantitativa mediante "EEGLAB". Sono state calcolate le mappe spettrali (alle frequenze 4Hz, 6Hz e 10 Hz). Infine è stato effettuato uno studio di confronto tra le mappe spettrali ai tempi T₀ e al T₁ e poste a confronto statistico mediante t-test, avente come fattore il tempo di somministrazione del farmaco.

Abbiamo riscontrato una modificazione delle mappe spettrali con riduzione delle frequenze lente negli spot di massima espressione in basale. Tale risultato è in accordo con il miglioramento clinico riscontrato alle scale di valutazione.

Il Perampanel, come evidenziato dall'analisi quantitativa, si è rivelato in grado di modificare l'eccitabilità della corteccia nel focus di alterazione.

Bibliografia

1. Plosker GL. Perampanel: as adjunctive therapy in patients with partial-onset seizures. *CNS Drugs*. 2012 Dec;26(12):1085-96. doi: 10.1007/s40263-012-0021-2. PMID: 23179642.

Anomalie nell'analisi spettrale quantitativa di EEG nell'epilessia focale del lobo temporale

L. Marino¹, M.C. Bonacci², I. Sammarra¹, M. Sturniolo¹, F. Fortunato¹, A. Giugno¹, I. Martino¹, C. Fratto¹, A. Gambardella¹

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

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

Effettuare un'analisi spettrale quantitativa del segnale EEG1-2, comparando soggetti con epilessia del lobo temporale (TLE) e controlli sani. Sono stati arruolati 22 TLE (età media: 46.5±13.6) e 22 controlli (età media: 39.3±18.9), dai cui EEG sono stati analizzati 20 secondi, giudicati privi di artefatti e normali all'analisi visuale. Attraverso il periodogramma, con il software Matlab è stata calcolata, per ogni soggetto, la potenza complessiva di tutte le bande di frequenza, così come i rapporti alfa-theta (ATR) e alfa-delta (ADR) per le regioni anteriore, posteriore e temporale, confrontandoli nei soggetti con TLE in base alla sede delle anomalie parossistiche.

La potenza totale delle bande di frequenza di tutte le regioni cerebrali ed i rapporti ATR e ADR sono risultati significativamente ridotti nei pazienti con TLE rispetto ai controlli ($p < 0.05$). Nei soggetti con TLE, a seconda della localizzazione delle anomalie parossistiche, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa nelle regioni anteriori e posteriori sia omolaterali che controlaterali per il rapporto ADR e nella regione temporale omolaterale ed in quelle posteriori omolaterali e controlaterali per il rapporto ATR. Contestualmente, i rapporti ATR e ADR sono risultati significativamente inferiori nelle regioni omolaterali rispetto a quelle controlaterali.

Il nostro studio conferma che lo spettro di potenza dell'EEG quantitativo tende verso frequenze inferiori nei pazienti con TLE, in particolare nelle regioni omolaterali alle anomalie parossistiche. Tali risultati sono stati riscontrati in registrazioni qualitativamente normali, fornendo ulteriori evidenze del ruolo dell'EEG quantitativo nella diagnosi e valutazione dei soggetti con TLE³.

Bibliografia

- 1. O. Dressler, G. Schneider, G. Stockmanns and E. F. Kochs; Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies; British Journal of Anaesthesia; September 2004.*
- 2. Steinn Gudmundsson, Thomas Philip Runarsson, Sven Sigurdsson, Gudrun Eiriksdottir, Kristinn Johnsen; Reliability of quantitative EEG features; Clinical Neurophysiology; August 2007.*
- 3. Höller Y, Nardone R. Quantitative EEG biomarkers for epilepsy and their relation to chemical biomarkers. Adv Clin Chem. 2021; 102:271-336.*

Neuroimaging peri-ictale dello stato epilettico: risultati preliminari di uno studio prospettico

A. Mechelli¹, S. Gasparini¹, A. Pascarella¹, E. Africa², V. Cianci³, E. Ferlazzo¹, A. Armentano², U. Aguglia^{1,3}

1 Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro

2 Neuroradiology Unit, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

3 Regional Epilepsy Centre, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

Le anomalie di risonanza magnetica peri-ictali (ARP) successive a stato epilettico (SE) mostrano una prevalenza variabile (12%-100%) in letteratura.¹ Tali alterazioni sono spesso transitorie, ma non sono noti i tempi di comparsa e scomparsa e l'eziologia non è chiara. Questo studio mira a caratterizzare ulteriormente tipo e tempistiche delle ARP associate a SE.

Abbiamo consecutivamente arruolato pazienti con SE, cluster di crisi o singola crisi. Outcome primario: incidenza di ARP (restrizione di diffusione reversibile) dopo un evento epilettico. I soggetti con alterazioni di segnale sono stati sottoposti a ulteriori RM di follow-up fino alla normalizzazione.

Sono stati reclutati 90 pazienti con età media di 63,2 anni, 32 (36%) con SE, 21 (23%) con cluster di crisi e 37 (41%) con singola crisi. La prima RM è risultata positiva in 16/32 pazienti (50%) con SE, in 9/21 (43%) pazienti con cluster, in 18/37 (54,3%) con singola crisi. Non è stata individuata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi ($p=0,3672$). Tredici pazienti hanno completato la RM di follow-up. In 7 casi il follow-up è stato interrotto per identificazione di specifica eziologia della lesione (vascolare, neoplastica). In 6 pazienti le alterazioni non erano più presenti (confermandosi come ARP). Sette pazienti presentavano anomalie persistenti e il follow-up è ancora in corso.

I nostri risultati sottolineano che le ARP non sono specifiche di SE, sollevando dubbi circa il rapporto causa-effetto tra evento epilettico e ARP. Questi dati preliminari meritano ulteriori indagini.

Bibliografia

1. Requena M, Sarria-Estrada S, Santamarina E, et al. Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients. *Seizure* 2019; 71: 289-94.

Oscillazioni ad alta frequenza evocate da flash nelle epilessie focali e generalizzate

A. Meo¹, E. Pronello¹, M. Trevisan¹, C. Zoccola¹, F. Cattaneo¹, C. Varrasi¹, C. Comi², R. Cantello¹, G. Strigaro¹

1 Centro Epilessie, Clinica Neurologica, Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

2 SCDU Neurologia, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Le oscillazioni ad alta frequenza (OAF) nei potenziali evocati visivi da flash (PEV-F), sono un potenziale biomarcatore dell'eccitabilità corticale visiva e sono accentuate in termini di potenza spettrale nelle epilessie generalizzate idiopatiche (EGI) con risposta fotoparossistica (PPR), che rappresenta il tipo più elementare di fotosensibilità [1].

L'obiettivo del presente studio è di estendere la misurazione delle OAF ad un campione di epilessie focali e generalizzate per verificare se sono un marker specifico di fotosensibilità.

Abbiamo studiato 34 pazienti con EGI, di cui 23 con PPR (EGI+PPR) e 11 senza fotosensibilità (IGE-PPR), confrontati con 12 pazienti con epilessia focale del lobo temporale (ELT) e 22 controlli sani (CS) sovrapponibili per caratteristiche demografiche. I PEV-F sono stati registrati da Oz-Pz e filtrati digitalmente (75-175 Hz) per far emergere le OAF da sottoporre ad un'analisi spettrale nel dominio tempo-frequenza. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato l'ANOVA.

Le OAF sono risultate facilmente misurabili sia nei controlli che nei pazienti. Sono emersi due principali picchi di frequenze (a circa 85 e 125 Hz) in tutti i gruppi. Di questi, è stata misurata la potenza spettrale che, per il primo picco, era tre volte maggiore nei pazienti con fotosensibilità rispetto agli altri gruppi, sia di pazienti che di soggetti sani ($p \leq 0,002$).

Le OAF estratte dal PEV-F sono un marker neurofisiologico specifico di fotosensibilità. La registrazione e la misurazione delle OAF sono un metodo ripetibile, non provocativo e di facile esecuzione, per lo studio quantitativo dell'eccitabilità del sistema visivo.

Bibliografia

1. Strigaro G, Gori B, Varrasi C, Fleetwood T, Cantello G, Cantello R. Flash-evoked high-frequency EEG oscillations in photosensitive epilepsies. *Epilepsy Res.* 2021; 172:106597.

Elettroencefalografia d'urgenza: correlazione tra pattern EEG e TC perfusionale

E. Merli¹, L. Bevacqua¹, A. Zaniboni¹, S. Testoni¹, S. Contardi¹, E. S. Cece¹, M. Romoli³, S. Galluzzo², A. Zini¹

1 Affiliazione: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Neurologia e Rete Stroke Metropolitana, Ospedale Maggiore, Bologna

2 Affiliazione: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Neuroradiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

3 Affiliazione: Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "Bufalini", Cesena

A Bologna i pazienti che presentano un deficit focale acuto vengono centralizzati nel centro Hub per diagnosticare cause cerebrovascolari e SE. Abbiamo incluso i pazienti sottoposti a CTP ed EEG a breve latenza (< 12 h; mediana di latenza 59 min).

Le CTP sono state classificate come significative (area iper-ipoperfusione non vascolare) o no e gli EEG come NCSE, anormali (anomalie epilettiformi e/o rallentamento) e normali. I 51 pazienti inclusi sono stati raggruppati in sei gruppi CTP+EEG.

11 su 13 NCSE mostrano un'iperperfusione (sensibilità 82%; accuratezza diagnostica AUC=0.713, 95% CI .558-.867). Negli 11 pazienti con CTP significativa ed EEG anormale sono inclusi 1 SE, 6 crisi epilettiche e 4 post-critici. La CTP è significativa in 27/43 (62,8%) dei casi epilettici e nello 0% dei non epilettici (specificità 100%). Il gruppo CTP significativo ed EEG normale include 3 pazienti con EEG a >10h, 1 trattato con benzodiazepine e 1 funzionale. Il gruppo CTP normale ed EEG anormale include 10 crisi, 1 post-critico, 1 emicrania e 4 encefalopatie. I pazienti con CTP significativa erano più sintomatici (NIHSS medio 12 vs 6, p=.001). La CTP mostra un'elevata concordanza con le anomalie EEG nella localizzazione.

I pattern CTP hanno un'elevata sensibilità e specificità nel rilevare la genesi epilettica del deficit neurologico in urgenza. L'EEG rimane il gold standard per la diagnosi. La miglior conoscenza delle due metodiche aiuta i clinici ad ottimizzare l'utilizzo delle risorse ed il trattamento dei pazienti 1,2.

Bibliografia

- 1. Giovannini G, Malagoli M, Turchi G, Miani A, Orlandi N, Vaudano AE, Meletti S. Cortical and thalamic hyper-perfusion in non-convulsive status epilepticus. Relationship between perfusion CT patterns and Salzburg EEG criteria. Seizure. 2021 Nov; 92:10-17. doi: 10.1016/j.seizure.2021.08.002. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34391029.*
- 2. González-Cuevas, Montserrat, Pilar Coscojuela, Estevo Santamarina, Deborah Pareto, Manuel Quintana, María Sueiras, Lorena Guzman, et al. «Usefulness of Brain Perfusion CT in Focal-Onset Status Epilepticus». Epilepsia*

L'uso del concetto di "eccitabilità corticale" nella ricerca clinica in epilessia: una revisione sistematica.

M. Perulli¹, F. Turco², E. Cerulli Irelli³, G. Falcicchio⁴, L. Ferri⁵, D. Hoxhaj², C. Milano², J. Proietti⁶, L. Tinti⁷, S. Balestrini⁸

1 Dipartimento di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

3 Dipartimento di Neuroscienze, Università Sapienza, Roma

4 Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze (DiBrain), Università degli studi di Bari "Aldo Moro", Bari

5 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna.

6 Dipartimento di Neuroscienze Biomedicina e Movimento, Università di Verona, Verona

7 Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

8 Unità di Neurologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze

L'eccitabilità è una proprietà cellulare che permette di rispondere a una stimolazione con rapide modifiche del potenziale di membrana prodotte da flussi ionici. Il termine "eccitabilità corticale" è spesso usato in maniera ampia ma si dovrebbe riferire a un cambiamento nell'attività elettrica cerebrale dopo una stimolazione². L'obiettivo di questa revisione è descrivere l'uso del termine "eccitabilità corticale" nelle persone con epilessia e le tecniche utilizzate per misurarla.

Gli articoli sono stati rilevati con la seguente stringa su Pubmed: *excit* AND epilepsy[mh] NOT review[pt] NOT systematic review[pt] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) AND cerebral cortex[mh]. Gli articoli sono stati esclusi se 1) non menzionavano "eccitabilità" nel testo (2286), 2) non studiavano la risposta corticale in persone con epilessia (809), 3) non applicavano stimolazioni (386), 4) non includevano misure di eccitabilità (150).

Sono stati inclusi 212/4281 articoli. Erano impiegate le seguenti metodiche: potenziali evocati motori (74), stimolazione intracranica (35), potenziali evocati somatosensoriali (30), potenziali evocati visivi (22), potenziali evocati dalla stimolazione magnetica transcranica (22), potenziali evocati uditivi (9) e altro (20). 52/212 includevano una comparazione tra pazienti e controlli e 17/212 tra area epilettogena e area non epilettogena, con un aumento dell'eccitabilità rispettivamente in 778 e 311 pazienti (68,7%), di cui 411 drug-naïve.

Gli studi che si propongono di misurare l'eccitabilità corticale intercritica in pazienti epilettici riportano un'aumentata eccitabilità nel 68,7% dei casi analizzati. Esiste un'ampia variabilità nella metodologia impiegata. Questa revisione aiuterà a pianificare protocolli che chiariscano ulteriormente il rapporto tra eccitabilità corticale ed epilessia.

Bibliografia

1. Nature website: <https://www.nature.com/subjects/excitability>.
2. National Library of Medicine website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=cortical+excitability>

Sindrome epilettica refrattaria da infezione febbrile (FIRES) in paziente con disordine immunitario e successiva comparsa di atrofia cerebellare

M. Quartana¹, C. Costanza¹, R. Pitino², D. Buffa², G. Santangelo²

¹ Università degli Studi di Palermo Ospedale dei Bambini – Arnas Civico- Di Cristina, Palermo

² U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Arnas Civico Di Cristina, Palermo

La sindrome epilettica refrattaria da infezione febbrile (FIRES) si manifesta in bambini ed adolescenti, con precedente stato febbrile, comparso tra 2 settimane e 24 ore prima dell'insorgenza dei sintomi.

Riportiamo il caso di un bambino di 8 anni giunto al P.S. in stato soporoso, afasico, con movimenti involontari e riferito episodio febbrile nei giorni precedenti.

Il paziente è stato sottoposto a TC, RM encefalo con esito negativo. Per il persistere della sintomatologia, delle crisi epilettiche ha eseguito EEG tipico per encefalite, con positività agli anticorpi anti C1Q. Al successivo controllo RM si evidenziava la comparsa di alterazione di segnale, bilaterale e simmetrica, del claustrum. Sono state eseguite indagini genetiche, metaboliche e paraneoplastiche.

A distanza di due mesi il paziente eseguiva RM di controllo in cui non era più apprezzabile l'alterazione di segnale del claustrum ma era comparsa atrofia cerebellare.

Risultati: Ha risposto in maniera significativa alla terapia immunomodulante ed antiepilettica eseguita in fase acuta. Tuttavia ad oggi il paziente è in politerapia antiepilettica per la persistenza delle crisi che si manifestano a semeiologia focale. Riguardo la patogenesi della FIRES, non sono mai stati descritti anticorpi anti C1Q, solitamente associati a LES ed a differenti forme di vasculite.

Conclusioni: Il nostro è un caso di sindrome epilettica refrattaria post-infettiva associata a positività per anticorpi antiC1Q, con riscontro di alterazione neuro radiologiche descritte nelle FIRES; altri studi dovranno svolgersi per una migliore comprensione del ruolo degli anticorpi anti C1Q con esito atrofia cerebellare.

Bibliografia

1. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(2), 473; <https://doi.org/10.3390/ijerph18020473>
2. World Health Organization (WHO). *Epilepsy*. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accessed on 20 July 2019).
3. Fisher, R.S.; Cross, J.H.; French, J.A.; Higurashi, N.; Hirsch, E.; Jansen, F.E.; Lagae, L.; Moshe, S.L.; Peltola, J.; Roulet Perez, E.; et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017, 58, 522–530. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]

Studio del sonno in pazienti con possibile Epilessia Mioclonica Familiare dell'Adulto (FAME)

R. Sgroi, A. Battiato, V. Todaro, M. Proietto, D. Fatuzzo, L. Giuliano

Clinica Neurologica, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico-S. Marco", Università degli Studi di Catania

L'Epilessia Mioclonica Familiare dell'Adulto (FAME) è una condizione neurologica autosomica dominante caratterizzata da mioclono corticale e crisi generalizzate tonico-cloniche. È un'entità nosologica ampiamente caratterizzata dal punto di vista neurofisiologico. Esiste un solo studio che valuta il sonno in questi pazienti, riscontrando una riduzione delle anomalie epilettiformi durante sonno.

Descriviamo tre fratelli con diagnosi di possibile FAME (trasmissione autosomica dominante, esclusione di altre forme di epilessia mioclonica e caratterizzazione genetica con ricerca di espansioni pentameriche introniche in corso di esecuzione). È stato effettuato un monitoraggio video-EEG di lunga durata comprendente il sonno notturno con studio della macrostruttura ipnica. È stata valutata la quantità di anomalie epilettiformi durante sonno in confronto a quelle presenti in veglia tramite il calcolo di un indice di anomalie per ora.

Abbiamo registrato tre fratelli, un maschio, B.D. di 31 anni in trattamento con levetiracetam, e due femmine, B.G. di 33 anni in terapia con levetiracetam, acido valproico e clonazepam e B.A. di 38 anni in trattamento con acido valproico, perampanel e clonazepam. Abbiamo riscontrato una macrostruttura ipnica alterata nei tre pazienti con riduzione della percentuale di sonno profondo N3 rispetto ai valori normativi per sesso ed età. Abbiamo inoltre rilevato un aumento delle anomalie epilettiformi durante sonno, presenti con frequenza 6 volte superiore rispetto alla veglia.

In tre pazienti con sospetta FAME abbiamo riscontrato una macrostruttura alterata e, contrariamente a quanto descritto finora, un aumento delle anomalie epilettiformi durante sonno. Ulteriori studi del sonno in questi pazienti sarebbero utili per una migliore caratterizzazione clinica e neurofisiologica.

Bibliografia

1. Dubbioso R, Suppa A, Tijssen M, Ikeda A. *Familial Adult Myoclonus Epilepsy: neurophysiological investigations. Epilepsia. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1111/epi.17553>*
2. Hitomi T, Inouchi M, Takeyama H, et al. *Sleep is associated with reduction of epileptiform discharges in benign adult familial myoclonus epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep. 2018; 11:18-21. Published 2018 Oct 16. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.09.010*

Connettività funzionale in epilessia generalizzata idiopatica: uno studio di EEG ad alta densità

E. Tartara¹, E. Fenoglio², M. Semprini², R. Esposito³, E. Leuci³, C.A. Galimberti¹

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia e Servizio di Elettroencefalografia Clinica, UC Neurofisiopatologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

² Rehab Technologies Lab, Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

³ Scuola di Specializzazione in Neurologia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia

L'analisi HD-EEG di network consente studi di connettività funzionale in diverse condizioni cerebrali, ed è appropriato per lo studio dell'epilessia. Obiettivo: esplorare la connettività funzionale in persone con epilessia generalizzata idiopatica (EGI) attraverso HD-EEG.

23 soggetti con EGI (7 M, 16 F, 35.75 +/- 10.33 anni) e 19 controlli sani (13 M, 6 F 34.38 +/- 11.37), sottoposti a HD-EEG (128 canali). Per ogni soggetto: 3 epoche di 20 secondi, in veglia tranquilla ad occhi chiusi. Il segnale è stato sottoposto a ricostruzione delle sorgenti (eLORETA). Sono state individuate 30 regioni di interesse (ROIs) appartenenti a 7 network cerebrali: Default Mode Network (DMN), Dorsal Attention Network (DAN), Ventral Attention Network (VAN), Somatomotor Network (SMN), Visual Network (VN), Salience Network (SN) e regioni talamiche (TAL). Per ogni ROI, la connettività è stata valutata in tutte le bande di frequenza con tecnica "seed-based". E' stata applicata analisi ANOVA a una via, considerando come varianza interna ai gruppi il fattore "banda" e come varianza tra i gruppi il fattore "gruppo".

I valori di connettività funzionale per il gruppo IGE sono significativamente più elevati rispetto ai controlli per diverse coppie di network, coinvolgenti DMN, DAN, talamo e sistema visivo. La connettività è risultata più elevata per il fattore d'interazione "gruppo"*"banda", specificatamente per le bande delta e theta.

Le analisi preliminari effettuate confermano e ampliano rilievi da precedenti studi con EEG a bassa densità, sottolineando disfunzioni di reti cortico-sottocorticali e di aree posteriori coinvolgenti i network dell'attenzione e della visione in EGI.

Bibliografia

1. Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Emri M, Opposits G, Kis S A, Hollódy K, Fogarasi A, Kondákor I, Füle K, Bense K, Fekete I. EEG-LORETA endophenotypes of the common idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2012 May;99(3):281-92. doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.12.008. Epub 2012 Jan 11.
2. Samogin, J., Marino, M., Porcaro, C., Wenderoth, N., Dupont, P., Swinnen, S. P., & Mantini, D. (2020). Frequency-dependent functional connectivity in resting state networks. *Human brain mapping, 41(18)*, 5187–5198.

Dinamiche circadiane nell'epilessia mioclonica giovanile (JME) esplorate con stimolazione magnetica transcranica unita all'elettroencefalografia (TMS-EEG)

F. Turco^{1,2}, C. Ravenscroft¹, D. Jiménez- Jiménez¹, A. Dworkin¹, C. Johnson¹, J. Pizarro¹, E. Bonanni², S.M. Sisodiya¹, S. Balestrini^{1,3}

1 Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, London

2 Department of Clinical and Translational Science, University of Pisa, Pisa

3 Neuroscience Department, Meyer Children's Hospital-University of Florence, Florence

L'eccitabilità corticale aumenta con il tempo di veglia negli individui sani. Nella epilessia mioclonica giovanile (JME) più crisi e scariche epilettiformi interictali (IED) prolungate al risveglio suggeriscono un'anormale dinamica di eccitabilità corticale.

Abbiamo studiato se le variazioni circadiane di eccitabilità corticale differiscono tra pazienti JME e controlli, utilizzando la stimolazione magnetica transcranica accoppiata all'EEG (TMS-EEG) e se queste differenze 1) riflettono le caratteristiche delle IED 2) o l'attività critica recente.

I potenziali evocati da TMS sono stati registrati in 9 pazienti JME e 7 controlli sani in una sessione mattutina (AM) e pomeridiana (PM). La pendenza della risposta immediata (IRS) e la frequenza naturale (NF) sono state utilizzate per stimare l'eccitabilità corticale e l'attività oscillatoria corticotalamica. Durata e frequenza delle IEDs sono state valutate su EEG di 24 ore. L'attività critica recente è stata definita come giorni dall'ultima crisi tonico-clonica generalizzata. I cambiamenti delle misure TMS-EEG da AM-PM sono stati confrontati inter e intra gruppi, la loro associazione con le IED o l'attività critica sono state studiate mediante un'analisi di regressione lineare multipla.

Nei controlli, non nei JME, l'IRS è aumentato ($p=0,04$), la NF diminuita ($p=0,05$) nel pomeriggio. I valori di NF erano più lenti nei JME (Mack-Skillings-test: $p<0,01$). I cambiamenti di IRS e NF erano indipendenti dalle caratteristiche IED e la differenza di NF tra AM-PM era l'unico predittore significativo dell'attività critica recente.

L'eccitabilità corticale aumenta da AM-PM nei soggetti sani. Le oscillazioni corticotalamiche dei JME hanno valori distintivi, più associati al controllo delle crisi che all'attività epilettiforme intercritica.

Bibliografia

1. Ly JQM, Gaggioni G, Chellappa SL, Papachilleos S, Brzozowski A, Borsu C, Rosanova M, Sarasso S, Middleton B, Luxen A, Archer SN, Phillips C, Dijk DJ, Maquet P, Massimini M, Vandevalle G. Circadian regulation of human cortical excitability. *Nat Commun.* 2016 Jun 24; 7:11828. doi: 10.1038/ncomms11828. PMID: 27339884; PMCID: PMC4931032.
2. Fittipaldi F, Currà A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M. EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2001 Jan 9;56(1):123-6. doi: 10.1212/wnl.56.1.123. PMID: 11148252.
3. Rosanova M, Casali A, Bellina V, Resta F, Mariotti M, Massimini M. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci.* 2009 Jun 17;29(24):7679-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009. PMID: 19535579; PMCID: PMC6665626.

Poster

MISCELLANEA

Caratterizzazione clinica, genetica e neurofisiologica nei soggetti con con Developmental epileptic encephalopathy (DEE) ed alterazioni neuroradiologiche alla RMN correlate alla terapia con vigabatrin: studio osservazionale retrospettivo e longitudinale

A. Iodice¹, G. Marchiò¹, F. Asta¹, K. Rocchetti¹, S. Calzolari¹, U. Rozzanigo², G. Porretti², C. Ancona³, S. Sartori³

1 UO Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento transmurale pediatrico, Azienda Provinciale Per i Servizi Sanitari, Ospedale S. Chiara di Trento

2 UO Radiologia, Azienda Provinciale Per i Servizi Sanitari, Ospedale S. Chiara di Trento

3 Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova

A fronte dell'eterogeneità eziologica e fisiopatologica del modello racchiuso nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) è ormai nota l'efficacia della terapia con vigabatrin nei casi ad esordio precoce, nelle epilessie con spasmi e nella sclerosi tuberosa.

In alcuni soggetti trattati con vigabatrin per spasmi infantili sono state osservate alterazioni nella risonanza magnetica (RMN), caratterizzate da un aumento del segnale T2 e restrizione in DWI secondo modello simmetrico che coinvolge il talamo, i gangli basali, il tronco encefalico e il cervelletto. Valutazione retrospettiva delle caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e studio delle possibili basi genetiche causanti tossicità da farmaco

5 soggetti seguiti presso la NPI dell'Ospedale di Trento e la Neurologia Pediatrica di Padova tra il 2018 ed il 2023 hanno presentato alterazioni cerebrali simmetriche alla RMN con iperintensità T2 e restrizione in DWI e conseguente regressione a distanza dopo sospensione della terapia con vigabatrin.

3/5 sono stati trattati per epilessia con spasmi infantili, 1/5 per epilessia early-onset e crisi focali ed 1/5 per epilessia su base genetica farmaco resistente dopo i due anni.

Al momento della diagnosi 3/5 si presentavano sintomatici: 2 con ipercinesie/discinesie francamente scomparse alla sospensione della terapia; 1 con fluttuazione del sensorio (alternanza irritabilità/ipovigilanza), modifica del pattern respiratorio.

Il range di Vigabatrin è risultato variabile tra 89-194 mg/lg/die.

In 2/5 soggetti è stata formulata diagnosi di VBAM a distanza di almeno 12 mesi da inizio terapia.

Nei 3 soggetti in follow-up è stata effettuata tipizzazione HLA con riscontro di genoma HLA A*35 comune.

È possibile ipotizzare (cito)tossicità selettiva conseguente alla terapia con vigabatrin

Bibliografia

1. Hussain SA, Tsao J, Li M, Schwarz MD, Zhou R, Wu JY, Salamon N, Sankar R. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):674-682. doi: 10.1111/epi.13712. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28230253.
2. Reyes Valenzuela G, Crespo A, Princich J, Fassulo L, Semprino M, Gallo A, Rugilo C, Pocięcha J, Calvo A, Caraballo RH. Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome. *Epilepsy Behav*. 2022 Apr; 129:108606. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108606. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35180571.
3. Xu Y, Wan L, He W, Wang YY, Wang QH, Luo XM, Liu K, Yang XY, Wang J, Shi XY, Yang G, Han F, Gao J, Zou LP. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI: A retrospective and controlled study. *Epilepsia*. 2022 Jan;63(1):120-129. doi: 10.1111/epi.17121. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34786694.

Morte improvvisa in epilessia e asistolia ictale in pazienti con encefalite autoimmune: una revisione sistematica

F. Bellizzi^{1*}, A. Burini^{1*}, G.L. Gigli^{1,2}, M. Valente^{1,2}, A. Vogrig², *Co-autori

¹ Neurologia, Dipartimento di Medicina (DAME), Università di Udine, Udine

² Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Presidio Ospedaliero Santa Maria della Misericordia, Udine

La morte improvvisa in epilessia, o SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), è un'importante causa di morte in pazienti con epilessia. I meccanismi sono poco definiti, ma è stato suggerito un legame con l'asistolia ictale (AI). Per meglio indagare la patogenesi della SUDEP, abbiamo svolto una revisione sistematica della letteratura su casi di SUDEP e AI in pazienti con encefalite autoimmune (EA).

Abbiamo ricercato attraverso 4 database (MEDLINE, Scopus, Embase e Web of Science) articoli pubblicati tra la nascita del database e il 20 dicembre 2022, secondo il metodo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Abbiamo selezionato tutti gli articoli riportanti casi di SUDEP [1] o AI [2] in pazienti con encefalite limbica autoimmune [3].

Da 207 articoli trovati, abbiamo incluso 11 casi: 7 di SUDEP o near-SUDEP e 4 di AI. Due pazienti erano di sesso maschile, 8 femminile, e 1 non esplicitato. Tutti i pazienti con AI erano di sesso femminile. Tutti i pazienti presentavano con crisi di nuovo riscontro e 10/11 manifestavano anche disordini cognitivi o psichiatrici. Dopo la diagnosi di EA, 6 pazienti hanno ricevuto terapia immunosoppressiva. I 6 pazienti sopravvissuti all'evento sono migliorati dopo trattamento.

SUDEP e AI possono essere legati ad EA, per cui è importante diagnosticare e trattare precocemente l'EA (terapia antiepilettica e immunoterapia).

Per meglio comprendere la patogenesi della SUDEP e dell'AI, è necessaria maggior ricerca clinica e preclinica e le EA, che interessano il sistema limbico, possono rappresentare un valido modello.

Bibliografia

1. Nashef, L., So, E. L., Ryulin, P., & Tomson, T. (2012). Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. In *Epilepsia* (Vol. 53, Issue 2, pp. 227–233). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03358>.
2. van der Lende, M., Surges, R., Sander, J. W., & Thijs, R. D. (2016). Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 87, Issue 1, pp. 69–74). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310559>
3. Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., ... Dalmau, J. (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. In *The Lancet Neurology* (Vol. 15, Issue 4, pp. 391–404). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

Marcatore neurocognitivi e psicopatologici di risposta alle prove EEG di suggestione: studio pilota in pazienti pediatriche con PNES

D. Esposito, S. Cesario, F. Gigliotti, V. Mammarella, S. Orecchio, V. Baglioni, F. Di Santo, M. Mastrangelo, F. Pisani

Unità di Neuropsichiatria Infantile – Dipartimento Di Neuroscienze Umane - Sapienza University of Rome

Individuare profili neurocognitivi e psicopatologici predisponenti all' evocazione di sintomatologia alle prove EEG di suggestione in pazienti pediatriche con PNES.

Sono stati reclutati pazienti con PNES, afferenti alla nostra Unità nell'ultimo anno, che hanno eseguito video-EEG con protocollo di prove di suggestione (compressione bitemporale, suggestione verbale, diapason, applicazione di tampone salino, iperpernea e SLI) e una valutazione neuropsicologica e psicodiagnostica. I pazienti sono stati suddivisi in GRUPPO A (sintomi funzionali durante le prove) e GRUPPO B (nessun sintomo evocato).

Il campione è costituito da 21 pazienti (15 femmine, 6 maschi), di età media di 14 anni (range 9-17). Le pseudocrisi tonico-cloniche generalizzate hanno rappresentato la manifestazione più frequente (12/21, 57,3%). 13 pazienti (Gruppo A, 61%) hanno presentato pseudocrisi durante le prove di suggestione, maggiormente con tampone salino (69,3%) e suggestione verbale (41,6%). 5 pazienti hanno presentato sintomatologia critica in più di una prova. 5 pazienti del GRUPPO B hanno riportato sintomatologia somatoforme (cefalea, parestesie o disturbi del visus). Sono emersi: disabilità lieve intellettiva in un paziente, funzionamento intellettivo borderline in 5 pazienti e Disturbo dell'Apprendimento in 4 pazienti. Il GRUPPO A presenta un profilo disomogeneo con caduta nell'indice Memoria di Lavoro con una media di 84 (vs 105 Gruppo B) e nell'indice Velocità di Elaborazione con media 88,5 (vs 106,3 Gruppo B). Il GRUPPO A ha riportato punteggi medi maggiori nei test DIS-Q e ADES.

I deficit delle funzioni esecutive e la suscettibilità alla dissociazione potrebbero costituire fattori predisponenti all'evocazione di sintomatologia pseudocritica alle prove EEG di suggestione.

Stato epilettico di assenza atipica: basi genetiche

M.C. Cioclu¹, G. Giovannini², A.E. Vaudano^{1,2}, N. Orlandi^{1,2}, N. Biagioli^{1,2}, L. Madrassi^{1,2}, M. Pugnaghi², S. Meletti^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

² U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, OCB, Modena

Lo stato epilettico di assenza atipica è uno stato epilettico generalizzato non convulsivo che può presentarsi in pazienti con encefalopatie epilettiche come la sindrome di Lennox-Gastaut, la sindrome di Angelman, la sindrome di Dravet e altre.^{1,2} A nostra conoscenza, fino ad ora non è stata effettuata nessuna revisione della letteratura in merito alle basi genetiche di questo quadro. Lo scopo di questo studio è pertanto quello di revisionare la letteratura sull'argomento.

È stata effettuata una ricerca bibliografica su Pubmed con diverse combinazioni dei termini “atypical absence status epilepticus”, “non convulsive status epilepticus”, “status epilepticus”, “atypical absence”, “DEE”, “developmental and epileptic encephalopathy”, “genetic”, “epilepsy”. Sono stati inclusi solo gli articoli in lingua inglese. Abbiamo inoltre escluso i casi cui è stata riportata una significativa componente mioclonica.

Lo stato di assenza atipica è stato più frequentemente descritto in letteratura in associazione a varianti patogeniche di UBE3A, SCN1A, NEXMIF, nonché nel cromosoma 20 ad anello, nelle delezioni 15q11-13 e del braccio corto del cromosoma 4; altre condizioni più rare sono varianti dei geni SYNGAP1, CUX2, CNKSR2, KCNH2, SCN8A.

Nessuna variante genica o copy number variant (CNV) è emersa come univocamente associata allo stato epilettico di assenza atipica; inoltre, non tutti i geni che sono noti essere associati a crisi di assenza atipica appaiono essere ugualmente correlati a stati di assenza atipica, a sostegno del verosimile coinvolgimento di vie patogenetiche differenti.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23.
2. Fernández-Torre JL, Kaplan PW, Hernández-Hernández MA. New understanding of nonconvulsive status epilepticus in adults: treatments and challenges. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1455-73.

“Gioco e Sport in Ospedale” per promuovere il benessere fisico e psicologico nei bambini con epilessia

C. Correale¹, C. Falamesca², C. Quintavalle¹, C. Pepi¹, A. De Benedictis², L. De Palma¹, T. Grimaldi Capitello³, F. Vigevano¹, N. Specchio¹, S. Cappelletti¹

1 UOC Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS, Roma

2 UOS Neurochirurgia Funzionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS, Roma

3 UOS Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCSS, Roma

Le persone con epilessia sono state nel tempo escluse dallo sport e dall'esercizio fisico, di solito a causa della paura e della poca conoscenza circa i benefici e i rischi associati a queste attività. L'evidenza attualmente disponibile suggerisce che l'impegno attivo nello sport può migliorare la qualità della vita e diminuire le scariche epilettiche, contribuendo a ridurre lo stigma sociale intorno a questa condizione. Il nostro studio è frutto dei dati raccolti durante il progetto di empowerment “Gioco e Sport in Ospedale”, dove adolescenti con condizioni epilettiche si sono riuniti per svolgere attività sportiva in piccolo gruppo.

Abbiamo reclutato 17 pazienti (M:6, F:11; mago: 13,5 anni) inseriti in percorsi di follow up neurpsicologico, che hanno partecipato ad attività sportive in piccoli gruppi una volta alla settimana, per 6 settimane in totale. Un personal trainer certificato ASI in collaborazione con un fisioterapista e uno psicologo clinico hanno condotto l'intervento. Ogni incontro è durato 1 ora e mezza, distribuito in 50 minuti di attività fisica e il restante tempo di socializzazione. Abbiamo valutato la coordinazione motoria, l'equilibrio e la forza muscolare, l'umore e la qualità della vita sia prima (T₀) che dopo (T₁) il programma.

Abbiamo riscontrato un trend complessivo di miglioramento in tutti i settori valutati. In particolare una riduzione media di ansia e depressione (-0.5 col GAD-7 e -2.2 col PHQ- 9 punti rispettivamente), e un miglioramento della QdV percepita dai pazienti (+3.5 col PedsQL Self report e +3.7 col EQ-5D-5L Self report), seppur questi punteggi non hanno raggiunto la significatività statistica. Sul versante fisico, abbiamo riscontrato un trend di miglioramento sul dominio della Coordinazione e miglioramenti statisticamente significativi sui versanti dell'Equilibrio e della Forza Muscolare.

Seppur preliminari, questi dati mostrano un effetto tendenzialmente di beneficio sul piano fisico ma anche di benessere psicologico in giovani pazienti con epilessia dopo solo 6 incontri di attività sportive in ospedale. Ulteriori indagini con campione più esteso e misurazioni longitudinali più estese dovrebbero essere condotti. Programmi di esercizio fisico e socializzanti come questo dovrebbero poter essere promossi nelle organizzazioni come un percorso per migliorare la qualità della vita e la cura di quei bambini con epilessia, come dimostrato dalle recenti prove e linee guida internazionali.

Bibliografia

1. Pimentel, J., Tojal, R., & Morgado, J. (2015). *Epilepsy and physical exercise*. *Seizure*, 25, 87-94.
2. Capovilla, G., Kaufman, K. R., Perucca, E., Moshe, S. L., & Arida, R. M. (2016). *Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: a report from the ILAE Task Force on Sports and Epilepsy*. *Epilepsia*, 57(1), 6-12.

Stato epilettico non convulsivo indotto da antistaminici

P. Costa¹, M.P. Pasolini¹, S. Griffini², A.M. Perotti², L. Antonini²

1 Dipartimento di Continuità di Cura e Fragilità, S.S. Neurofisiopatologia, ASST Spedali Civili di Brescia

2 UO Neurologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia

Descriviamo il caso di un uomo di 23 anni, apparentemente non epilettico noto e non in terapia, lavoratore stagionale serale presso ristorazione. Durante la stagione primaverile assume Cetirizina da diversi anni per sintomi allergici. Per peggioramento dei sintomi, e per non aggravare sonnolenza da Cetirizina, associa autonomamente Fexofenadina (disponibile in farmacia e in parafarmacia). Dopo all'incirca 5 giorni dall'assunzione dei due farmaci si presenta in Pronto Soccorso per stato confusionale con momenti di franca non contattabilità. TC encefalo ed esami di laboratorio nella norma. L'EEG in acuto mostra anomalie compatibili con stato epilettico. Viene eseguita terapia con Lorazepam ed a seguire Levetiracetam con risoluzione dei sintomi. Alla ripresa completa del sensorio vengono riferiti dai genitori numerosi episodi fin dall'infanzia di brevi interruzioni di contatto, mai indagati. Ai successivi controlli non ulteriori episodi, paziente mantenuto in terapia con Levetiracetam. Sebbene l'associazione tra antistaminici ed epilessia sia ben nota, farmaci di nuova generazione, peraltro direttamente a disposizione del paziente senza interazione del medico, possono aggravare o peggio scatenare, anche in modo grave, condizioni preesistenti misconosciute o latenti.

Bibliografia

1. Kim, Hayom, Seong Hwan Kim, and Jung Bin Kim. n.d. "Antihistamines as a Common Cause of New-Onset Seizures: A Single-Center Observational Study." <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05043-2>/Published.
2. Yamada, Koji, Fumitake Takizawa, Tadafumi Tamura, and Tomoyuki Kanda. 2012. "The Effect of Antihistamines on Seizures Induced by Increasing-Current Electroshocks: Ketotifen, but Not Olopatadine, Promotes the Seizures in Infant Rats." *Biol. Pharm. Bull.* Vol. 35.

Cannabidiolo ed epilessia farmaco-resistente: risvolti positivi in un caso di Sindrome di Angelman

I. De Franco¹, M. Guadagni², D. Marino², R. Galli², G. Linoli², N. De Stefano¹, A. Bianchi²

¹ Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

² U.O.C. Neurologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Neuro-Vascolare, Ospedale "San Donato", Arezzo, Azienda USL Toscana Sud-Est, Arezzo

La Sindrome di Angelman (SA) è una rara malattia genetica legata a mutazione del gene UBE3A sul cromosoma 15, che si manifesta con dismorfismi facciali, ritardo mentale, disturbi comportamentali, disturbi del sonno e deficit neurologici, tra cui epilessia, spesso farmaco-resistente, con anomalie specifiche all'elettroencefalogramma (attività delta trifasica prevalentemente nelle regioni posteriori)¹. Descriviamo il caso di una donna di 22 anni affetta da SA con epilessia farmaco-resistente, trattata con successo mediante l'impiego di Cannabidiolo (CBD).

All'età di 2 anni, esordio crisi a tipo assenza e clonie, atonie focali, scarsamente responsive ad Acido Valproico, pertanto sostituito con Etosuccimide. Dall'agosto 2021, per incremento della frequenza delle crisi, si rendeva necessaria introduzione di Perampanel e Clobazam, con miglioramento clinico (2 crisi/mese). Permanevano tuttavia agitazione, aggressività, scarso riposo notturno (max 4 ore per notte). A settembre 2022 si intraprendeva terapia con CBD e contemporaneamente si tentava décalage del Perampanel.

Dopo 5 mesi, i principali outcomes sono riduzione in frequenza delle crisi (attualmente < 2/mese), riduzione dell'aggressività e dei comportamenti autolesivi ed eterolesivi, miglioramento del riposo notturno con guadagno di circa 4 ore di sonno per notte², assenza di effetti collaterali (eccetto iniziale sedazione, risoltasi spontaneamente). Parallelamente, sulla base dei risultati ottenuti, è stato possibile sospendere il Clobazam, con eventuali future possibilità di ulteriore semplificazione della terapia concomitante.

Il CBD ha apportato rilevanti benefici sia sul versante neurologico che comportamentale, dimostrando di essere una valida alternativa terapeutica in grado di migliorare la qualità di vita della nostra paziente³.

Bibliografia

1. Samanta D. *Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review*. *Brain Dev.* 2021 Jan;43(1):32-44.
2. Klotz KA, Grob D, Schönberger J, Nakamura L, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. *Effect of Cannabidiol on Interictal Epileptiform Activity and Sleep Architecture in Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Open-Label Study*. *CNS Drugs.* 2021 Nov;35(11):1207-1215.
3. Anderson CL, Evans V, Gorham L, Liu Z, Johnson CR, Carney PR. *Seizure frequency, quality of life, behavior, cognition, and sleep in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol*. *Epilepsy Behav.* 2021 Sep 21;124:108325.

Impatto della disuguaglianza di genere sullo sviluppo educativo e professionale dei giovani epilettologi italiani: un'indagine della Young Epilepsy Section Italia

M. Duca¹, C. Spagnoli², S. Masnada³, D. Chiarello⁴, T. Lo Barco⁵, B. Nucera^{6,7}

On Behalf of Young Epilepsy Section- Italia (S. Balestrini, L. De Palma, G. Battaglia, L. Ferri e F. Dono)

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

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

3 U.O.C. di Neurologia A, Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze, AOUI Verona

Si presenta il caso di una paziente di 21 anni con storia epilettologica caratterizzata dalla compresenza di crisi convulsive, crisi a tipo di assenza e crisi funzionali. Esordio all'età di 9 anni con prima crisi generalizzata tonico-clonica; l'anno successivo comparsa di crisi a tipo di assenza. EON e sviluppo cognitivo nella norma. Celiachia.

Negli anni effettuati molteplici tentativi terapeutici: topiramato, clobazam, levetiracetam, etosuccimide, oxcarbazepina (con contestuale comparsa di iposodiemia persistente), carbamazepina (non tollerata per rash cutaneo), acido valproico. Attualmente in terapia con Clobazam, Acido Valproico, Oxcarbazepina, Topiramato e Lamotrigina (ultimo farmaco introdotto).

La storia clinica è stata caratterizzata da un parziale controllo degli episodi di assenza, da un lungo periodo di libertà da crisi convulsive (2013-2020), poi recidivate in fase di semplificazione della terapia, e dalla comparsa nell'ultimo anno di crisi funzionali.

Gli EEG eseguiti nel corso degli anni hanno documentato in veglia rari ed incostanti elementi aguzzi in sede emisferica sinistra; in addormentamento e in sonno bouffées di POL generalizzate. PEV e PESS nella norma.

RMN encefalo: riduzione volumetrica dell'ippocampo di sinistra, dismorfismo dei solchi della convessità frontale dorso-laterale sn, possibile calcificazione in sede occipito-basale posteriore sn.

PET: lieve ipometabolismo glucidico a livello corticale temporale sinistro. Pannello genetico per Epilessie: negativo. Il caso è stato discusso con i colleghi Neurochirurghi che non hanno ritenuto tale epilessia suscettibile di trattamento chirurgico.

Si presenta questo caso per riflettere sulla difficoltà della semplificazione della terapia in paziente con lunga storia epilettologica caratterizzata dalla ricorrenza di crisi convulsive, assenze e crisi funzionali.

Bibliografia

1. Lossius MI, Alfstad KÅ, Aaberg KM, Nakken KO. Discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients - when and how? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017 Mar 21;137(6):451-454. English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.16.0957. PMID: 28332798.
2. Ribaldone DG, Astegiano M, Fagoonee S, Rizzetto M, Pellicano R. Epilepsy and celiac disease: review of literature. *Panminerva Med.* 2011 Dec;53(4):213-6. PMID: 22146418.

Identificazione dei fattori di rischio per epilessia farmaco resistente

L. Polizzi⁴, R. Lecca¹, F. Arippa², D. Fonti³, R. Coa⁴, A. Muroli⁴, M. Melis⁴, M. Figorilli⁴, M. Puligheddu⁴

1 S.C. Neuroriabilitazione Po SS Trinità ASL Cagliari, Cagliari

2 Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Dipartimento di Ingegneria Meccanica, Chimica e dei Materiali Università Degli Studi Di Cagliari

3 U.O. Neurologia, P.O. Sirai, ASL Sulcis, Carbonia

4 Centro Epilessia, AOU Cagliari, Cagliari

Circa il 30% dei pazienti affetti da epilessia presentano un'epilessia farmaco resistente (DRE), ciò rappresenta una sfida importante per l'epilettologo. Individuare i pazienti a rischio permetterebbe una migliore gestione dell'aspetto farmacologico e assistenziale. Il nostro studio si propone di individuare i fattori di rischio per DRE nella popolazione di pazienti afferenti al centro epilessia della AOU Cagliari

I dati relativi alla DRE sono stati estratti dalle cartelle cliniche dei pazienti afferenti al centro epilessia AOU Cagliari e analizzati statisticamente. Al fine di identificare i fattori di rischio predittivi per la DRE, sono state utilizzate sia analisi univariate che regressione logistica per valutare l'effetto combinato. Sono stati identificati Degli 804 pazienti, di cui 210 casi erano DRE (26.1%). Sono state analizzate diverse caratteristiche clinicamente rilevanti associate alla DRE: età d'insorgenza, eziologia, comorbidità, disabilità intellettiva, tipo di crisi, stato di male, anni di malattia, sesso, familiarità per epilessia. Dall'analisi univariata è emerso che età di insorgenza, tipologia di crisi, stato di male, eziologia lesionale, comorbidità psichiatrica e neurologica, presenza di disabilità intellettiva, familiarità per l'epilessia e sono significativamente associati alla DRE. Dalla successiva regressione multipla, solo alcuni fattori clinicamente rilevanti (età di insorgenza, eziologia, comorbidità psichiatrica e neurologica, disabilità intellettiva) sono risultati significativamente associati alla DRE. La presenza di comorbidità neurologiche e psichiatriche, l'eziologia lesionale, l'età di esordio sono risultati essere un fattore predittivo per DRE. L'identificazione precoce dei fattori di rischio evidenziati nel presente studio potrebbe aiutare per una migliore gestione di questi pazienti.

Bibliografia

- 1. Li Z, Cao W, Sun H, Wang X, Li S, Ran X, Zhang H. Potential clinical and biochemical markers for the prediction of drug-resistant epilepsy: A literature review. Neurobiol Dis. 2022 Nov; 174:105872. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105872. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36152944.*
- 2. Stevelink R, Al-Toma D, Braun KPJ. Et al. Individualised prediction of drug resistance and seizure recurrence after medication withdrawal in people with juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022 Nov 11; 53:101732. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101732. PMID: 36467455; PMCID: PMC9716332.*
- 3. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2018 Dec;59(12):2179-2193. doi: 10.1111/epi.14596. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30426482.*

Sonno, allattamento e tono dell'umore nel periodo post-partum in donne affette da epilessia: uno studio pilota

A. Lividini¹, K. Turner¹, M.P. Canevini^{1,2}, A. D'Agostino², S. El Oksha³, V. Brusati⁴, E. Zambrelli¹

1 Centro Regionale Epilessia e Medicina del Sonno, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

2 Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

3 Clinica Pediatrica, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

4 U.O. Ostetricia e Ginecologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

Le relazioni tra epilessia, sonno, umore e allattamento sono multidirezionali e complesse. Le donne con epilessia (DCE) presentano aumentata suscettibilità per disturbo dell'umore nel periodo post-partum e per disturbi del sonno rispetto alle donne senza epilessia e l'allattamento è spesso condizionato dall'epilessia di per sé e dalla terapia con farmaci anticrisi.^{1,2,3}

Delle 22 DCE consecutive reclutate, 14 hanno compilato integralmente le seguenti scale: Sleep Condition Indicator (SCI), Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), e Breastfeeding Self-Efficacy Scale (BSES-SF).

Le DCE che allattavano al seno hanno ottenuto punteggi mediamente simili sia all'EPDS che allo SCI rispetto alle donne che non allattavano al seno, (nessuna differenza statisticamente significativa).

È emersa una correlazione fra il punteggio ottenuto alla BSES-SF e all'EPDS ($p = 0.02$) mentre non è emersa correlazione fra il punteggio ottenuto alla BSES-SF e allo SCI e fra quello ottenuto all'EPDS e allo SCI.

Con il limite legato alla bassa numerosità del campione, tali risultati suggeriscono una correlazione positiva tra l'allattamento materno e il tono dell'umore nel periodo post-partum anche nelle DCE, in assenza di ripercussioni negative dell'allattamento sul sonno notturno. L'assenza di correlazione fra SCI ed EPDS inoltre è interessante rispetto alla fenotipizzazione del disturbo dell'umore nel periodo post-partum.

Globalmente i nostri dati appaiono utili nella gestione dell'allattamento materno nelle DCE anche alla luce dell'assenza d'impatto negativo sulla qualità del sonno in una popolazione in cui la privazione di sonno risulta un fattore peggiorativo frequente nei confronti della patologia di base.

Bibliografia

1. Al-Faraj AO, Pandey S, Herlihy MM, Pang TD. Factors affecting breastfeeding in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Sep;62(9):2171-2179. doi: 10.1111/epi.17003. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34289107.
2. Klein A. The postpartum period in women with epilepsy. *Neurol Clin*. 2012 Aug;30(3):867-75. doi: 10.1016/j.ncl.2012.06.001. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22840793.
3. Turner K, Piazzini A, Franza A, et al. Postpartum depression in women with epilepsy versus women without epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(2):293-7

Impatto della pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19) sullo sviluppo educativo e professionale dei giovani epilettologi italiani: un'indagine della Young Epilepsy Section Italia

S. Masnada¹, C. Spagnoli², M. Duca³, D. Chiarello⁴, T. Lo Barco⁵, B. Nucera^{6,7}

On Behalf of Young Epilepsy Section- Italia (S. Balestrini, L. De Palma, G. Battaglia, L. Ferri, F. Dono)

1 U.O.C. Neurologia Pediatrica, Buzzi Children Hospital, Milano

2 S.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

3 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Civile di Macerata

4 Centro per la Chirurgia dell'epilessia 'C. Munari' - ASST GOM Niguarda, Milano

5 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'adolescenza - AUSL di Parma

6 Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano

7 Paracelsus Medical University, A-5020 Salzburg

Nel marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la malattia da coronavirus legata all'infezione SARS-CoV-2 (COVID-19) una pandemia. l'Italia è stato uno dei Paesi più colpiti ed ha fronteggiato l'emergenza anche con una riorganizzazione sanitaria.

La Task Force Formazione e Carriera della Young Epilepsy Section-Italia (YES-I) ha progettato un sondaggio per valutare quale impatto ha avuto la pandemia sulla formazione dei giovani epilettologi (<40 anni). L'indagine è stata proposta tramite QR code durante il 43° congresso LICE (Padova, 8-10 giugno 2022), e successivamente distribuita via e-mail (fino al 7/09/2022).

Sono state raccolte 53 risposte, di cui 73,6% di sesso femminile e 58,5% proveniente dal Nord. Il 45,3% era specializzando, il 9,4% dottorando, il restante specialista. L'ambito di interesse era per il 49,1% pediatrico, 45,3% adulto. Per il 51% dei rispondenti la pandemia ha determinato una rimodulazione dell'attività per coinvolgimento diretto o indiretto (consulenze) nella gestione dei pazienti Covid. L'attività formativa presso i Centri Epilessia è stata ridotta per il 35,8%, mentre la ricerca si è interrotta nei progetti che includevano la partecipazione dei pazienti nel 30,2% ed è proseguita in ambito Covid-relato nel 17%. Per il 73,6% la partecipazione a corsi e congressi in modalità online è risultata più facile per costi e organizzazione, sebbene per il 50,9% il livello formativo sia stato più scadente. Al contrario il 58,5% ha valutato i webinar YES molto formativi.

Dalla nostra survey è emerso che la pandemia ha avuto un impatto negativo su formazione e ricerca.

Bibliografia

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
3. Di Lorenzo F, Ercoli T, Cuffaro L, Barbato F, Iodice F, Tedeschi G, Bombaci A; SIGN. COVID-19 impact on neurology training program in Italy. *Neurol Sci.* 2021 Mar;42(3):817-823. doi: 10.1007/s10072-020-04991-5

Monitoraggio terapeutico dei farmaci anticrisi attraverso microcampionamento volumetrico capillare: cross-validation tra prelievo “self” versus infermiere

E. Matteo¹, C. Cancellarini¹, S. Mohamed¹, E. Esposito¹⁻⁴, M. Soldà¹, L. Vignatelli¹, F. Bisulli¹⁻², B. Mostacci¹, P. Tinuper³, M. Contin¹⁻², L. Licchetta¹

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

³ Università di Bologna, Bologna

⁴ Dipartimento di Chimica “G. Ciamician”, Università di Bologna, Bologna

Il monitoraggio terapeutico (TDM) dei farmaci anticrisi (ASM) è uno strumento per ottimizzare la terapia in base alle concentrazioni plasmatiche degli ASM. Il microcampionamento volumetrico capillare (VAMS) è un metodo alternativo meno invasivo eseguibile mediante puntura di polpastrello¹. Abbiamo valutato la fattibilità dell'utilizzo autonomo dei VAMS da parte di pazienti con epilessia. Le concentrazioni plasmatiche sono state utilizzate come standard di riferimento per confrontare quelle ematiche riscontrate nei VAMS².

Il prelievo venoso e capillare tramite VAMS è stato eseguito dal personale infermieristico e successivamente dal paziente in autonomia. Le analisi della concentrazione dei ASMs sono state effettuate mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa. Le concentrazioni ematiche di ASMs da VAMS raccolte dagli infermieri sono state confrontate con quelle plasmatiche mediante regressione lineare. È stata eseguita una cross-validazione mediante regressione Passing-Bablok e analisi di Bland-Altman confrontando le concentrazioni di ASMs ottenute da campioni VAMS raccolti dall'infermiere versus quelli raccolti dal paziente.

Sono state eseguite 465 misure relative a 13 ASM su 301 pazienti (M:F=128:173, età media: 44,3±16,1 anni). Il confronto tra le analisi da VAMS e quelle da prelievo venoso conferma i risultati degli studi già pubblicati¹. La cross-validazione tra VAMS raccolti dall'infermiere versus paziente ha dimostrato una buona correlazione lineare per la quasi totalità dei farmaci. Inoltre, le due metodiche hanno dimostrato una buona accuratezza con un bias entro ± 20% per oltre il 78% delle determinazioni degli ASMs misurati.

I risultati forniscono una base promettente per future applicazioni del VAMS come strumento per il TDM a domicilio.

Bibliografia

1. D'Urso A, Rudge J, Patsalos PN, de Grazia U. Volumetric Absorptive Microsampling: A New Sampling Tool for Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2019 Oct;41(5):681-692.
2. Licchetta L, Trevisano M, Baldin E, Mohamed S, Raschi E, Mostacci B, Zenesini C, Contin M, Vigeveno F, Bisulli F, Tinuper P, Vignatelli L. TELEmedicine for Epilepsy Care (TELE-EPIC): protocol of a randomised, open controlled non-inferiority clinical trial. *BMJ Open.* 2021 Dec 3;11(12): e053980.

Quando e come sospendere la terapia di terza linea con farmaci anestetici in rianimazione?

L. Mirandola¹, A. Di Liberto¹, G. Chianale¹, G. Arena², F. Zama Cavicchi², F. Baroncelli², S. Livigni², M. Vergano², R. Cavallo¹

1 S.C. Neurologia, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino, Torino

2 S.C. Anestesia e Rianimazione, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino, Torino

In caso di stato epilettico refrattario (SER) a terapie antiepilettiche di prima e seconda linea, è raccomandato il passaggio alla terza linea farmacologica con la somministrazione ev di farmaci anestetici quali propofol, midazolam, o barbiturici¹⁻². L'infusione ev in continuo di anestetici è associata a possibili effetti collaterali anche severi e potenzialmente letali, per cui la sua gestione e durata risultano cruciali per l'outcome finale³. Ad oggi mancano linee guida uniformi per la sospensione degli anestetici in caso di SER. L'obiettivo è di identificare fattori elettroclinici a favore di un buon decalage.

Analisi dei casi interni di stato epilettico refrattario ricoverati presso la SC di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale San Giovanni Bosco di Torino e sottoposti a monitoraggio neurofisiologico continuo (cEEG, CNS Monitor Moberg), ed in particolare valutazione dei pattern EEG correlati alla terapia anestetica in atto e durante lo svezzamento. Correlazione dei dati interni con la revisione della letteratura.

Diverse associazioni di farmaci anestetici vengono usualmente impiegate per la terza linea. Vengono riportati i dati interni a favore dell'utilizzo di ketamina in associazione a propofol e midazolam. Lo studio neurofisiologico in continuo mantenuto per tutta la durata della terapia anestetica (fino a 14 giorni) ha permesso un decalage controllato della terapia di terza linea.

Gli elementi che correlano con l'outcome migliore sono la graduale sospensione della terapia anestetica utilizzando il cEEG e la gestione multidisciplinare tra neurologo e rianimatore che permetta di identificare l'associazione di farmaci anestetici e antiepilettici targetizzata sul paziente.

Bibliografia

- 1. European Federation of Neurological S. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Meierkord H., Boon P., Engelsen B, Gocke K., Shorvon S., Tinuper P. et al. Eur J Neurol. 2010; 17: 348-355.*
- 2. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Brophy G.M., Bell R., Claassen J., Alldredge B., Bleck T.P., Glauser T. et al. Neurocrit Care. 2012; 17: 3-23.*
- 3. Balancing the risks and benefits of anesthetics in status epilepticus. Sutter R, Jünger AL, Baumann SM, Grzonka P, De Stefano P, Fisch U. Epilepsy Behav. 2023 Jan; 138:109027.*

Crisi epilettiche neonatali: descrizione della casistica e gestione terapeutica dell'ospedale Niguarda di Milano

E. Morabito¹, F. Teutonico², R. Restelli³, S. Bergamoni², A. Passarini², A. Leidi¹, A. Freddi¹, P.Mora¹, S. Melad¹, A. Vignoli¹⁻²

1Università degli Studi di Milano

2Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

3UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Le crisi epilettiche sono una delle più frequenti emergenze neurologiche nei neonati e presentano la più alta incidenza in questa fascia di età. Nonostante l'eziologia possa essere diversa, in considerazione della vulnerabilità cerebrale tipica di questa epoca, i neonati che presentano crisi epilettiche hanno un aumentato rischio di sequele neurologiche a lungo termine 1,2.

Per questo motivo, le attuali linee guida raccomandano l'inizio del trattamento farmacologico specifico il prima possibile; tuttavia, ad oggi, non ci sono indicazioni precise e specifiche sulla durata del trattamento. Infatti, è ancora aperto il dibattito sul bilancio rischi-benefici del mantenimento della terapia alla dimissione anche in relazione all'outcome clinico e del neurosviluppo^{1,2,3}.

La nostra casistica include 81 neonati con crisi ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Niguarda di Milano, tra il 2010 e il 2021. In tutti i pazienti il sospetto di crisi è stato confermato tramite esame CFM e/o video-EEG. Del nostro campione, 15 pazienti (19%) hanno presentato crisi di tipo elettrografico e 66 (81%) elettroclinico. Rispetto all'eziopatogenesi, nel 89% (72/81) dei casi le crisi sono state sintomatiche acute. 9 pazienti sono deceduti. In 38 neonati (52%) la terapia antiepilettica è stata mantenuta alla dimissione, in 35 (48%) è stata sospesa.

Al Follow-up di almeno 24 mesi, il 42% (16/38) ha sviluppato un'epilessia post-neonatale, il 71% (27/38) ha presentato ritardo/disturbo di sviluppo.

Si descriveranno le caratteristiche cliniche del campione, il follow-up clinico-strumentale e si discuteranno le possibili implicazioni sullo sviluppo psicomotorio, cognitivo e sull'incidenza dell'epilessia in relazione alla sospensione/mantenimento della terapia alla dimissione.

Bibliografia

- 1. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization; 2011.*
- 2. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. Seizure. 2021 Feb; 85:48-56.*
- 3. Glass HC, Soul JS, Chang T, et al. Safety of Early Discontinuation of Antiseizure Medication After Acute Symptomatic Neonatal Seizures. JAMA Neurol. 2021 Jul 1;78(7):817-825.*

Paziente con storia di pregressa emorragia cerebrale da rottura di MAV ed episodi parossistici di difficile inquadramento

I. Onida, G. Magli, F. De Martino, F. Ferro, M. Fadda, G. Luzzu, D.M. Simula, S. Sotgiu, S. Casellato

Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia in Età Evolutiva, AOU di Sassari

Il corretto inquadramento di episodi parossistici non epilettici in pazienti con una storia pregressa di crisi epilettiche può risultare difficoltoso.

Descriviamo il caso di F.C.M.X., femmina, familiarità per emicrania. A 16 anni, emorragia intraparenchimale da rottura di MAV dell'arteria cerebrale media sinistra. Eseguiva craniectomia decompressiva e trattamento endovascolare della MAV. Durante posizionamento DVP, nuovo sanguinamento della MAV con crisi epilettica focale. Iniziava terapia con levetiracetam. Residuavano emiparesi facio-brachio-crurale destra, disartria ed emianopsia laterale omonima destra. Dopo 2 anni di benessere, accesso in PS per cefalea, confusione, afasia, oftalmoplegia, a risoluzione spontanea dopo qualche ora. Si escludeva stroke emorragico mediante esami neuroradiologici, che documentavano, invariato, il noto esito gliotico-malacico temporo-parietale sinistro.

Da allora, ricorrenza di episodi analoghi interpretati, in PS, come crisi epilettiche focali, trattate in acuto con benzodiazepine, senza beneficio.

All'EEG in acuto, accentuazione di attività lenta in emisfero sinistro, in assenza di grafoelementi parossistici.

L'anamnesi approfondita, con l'evidenza di un'intensificazione del deficit stenico all'emisoma destro durante gli eventi acuti, unitamente alle caratteristiche dell'EEG critico, consentiva di inquadrare gli stessi come episodi di emicrania complicata, per cui iniziava terapia con lamotrigina; si richiedeva indagine genetica specifica, con riscontro di variante in eterozigosi del gene CACNA1A. Da allora benessere clinico.

La pregressa storia di emorragia cerebrale e la crisi epilettica in acuto, durante l'intervento neurochirurgico, sono stati elementi fuorvianti che hanno contribuito a ritardare l'inquadramento dei successivi ricorrenti episodi, interpretati, solo tardivamente, come emicrania emiplegica. Solo l'anamnesi dettagliata e l'EEG in acuto hanno aiutato nella giusta interpretazione degli episodi parossistici.

Bibliografia

1. Di Stefano V, Rispoli MG, Pellegrino N, Graziosi A, Rotondo E, Napoli C, Pietrobon D, Brighina F, Parisi P. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jul;91(7):764-771. doi: 10.1136/jnnp-2020-322850. Epub 2020 May 19. PMID: 32430436; PMCID: PMC7361005.
2. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2019 Apr 29;20(1):42. doi: 10.1186/s10194-019-0997-9. PMID: 31035929; PMCID: PMC6734510.
3. Vgontzas A, Burch R. Episodic Migraine with and Without Aura: Key Differences and Implications for Pathophysiology, Management, and Assessing Risks. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):78. doi: 10.1007/s11916-018-0735-z. PMID: 30291554.

Vaccinazione anti COVID in pazienti con epilessia: esperienza in un centro italiano per l'epilessia

M. Pagliuca¹, V. Andreone², A. Fasolino², F. Pagliuca³, R. Renna²

1 EmiCenter, Napoli

2 U.O.S.C. Neurologia-Stroke Unit, A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

3 Clinica Neurologica, Università "L. Vanvitelli", Napoli

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che i vaccini anti COVID-19 sono efficaci e sicuri, tuttavia possono essere associati a complicanze neurologiche. Le persone con epilessia (PWE) sono fragili a causa di un rischio di mortalità e morbilità più elevato rispetto alla popolazione generale. Per questo motivo la Lega internazionale contro l'epilessia (ILAE) ha raccomandato che le PWE ricevano il vaccino anti-COVID. Riportiamo l'esperienza della vaccinazione anti-COVID in PWE afferenti in un centro italiano per l'epilessia.

A cento pazienti dell'ambulatorio di Epilessia dell'AORN "A. Cardarelli" di Napoli che hanno ricevuto vaccini anti-COVID sono state chieste informazioni sul tipo di vaccino, sugli effetti collaterali epilessia-relati (come la modifica della frequenza, dell'intensità o delle manifestazioni delle crisi) e sugli effetti avversi generali. Sono stati raccolti i dati demografici, inclusi sesso, età, età all'insorgenza dell'epilessia, durata dell'epilessia, eziologia dell'epilessia, tipo di crisi epilettiche, farmaci antiepilettici (ASM) assunti.

I vaccini anti-COVID sono risultati generalmente ben tollerati nella nostra coorte di PWE.

Bibliografia

- 1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383(27):2603-15.*
- 2. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary report. N Engl J Med 2020;383(20):1920-31.*
- 3. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet London, England) 2020;396(10267):1979-93*

Prevalenza del Disturbo Post-Traumatico da Stress in epilessia: meta-analisi delle evidenze attuali

C. Pepi¹, C. Galati², L. Salimbene^{1,3}, I. Morandini^{1,3}, C. Falamesca¹, L. Ravà⁴, F. Vigevano¹, L. de Palma¹, L. Mazzone³, N. Specchio¹

1 Unità Operativa di Neurologia Clinica e Sperimentale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

2 Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Palermo

3 Unità di Neurologia e Psichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

4 Istituto di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

I pazienti con epilessia sono più frequentemente affetti da comorbidità psichiatriche, tra cui ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico (PTSD) 1–3. Ad oggi, ci sono dati limitati sulla prevalenza di PTSD in epilessia, inclusi principalmente studi con coorti di pazienti adulti o con valutazione psichiatrica non standardizzata. Nel nostro studio, abbiamo effettuato una meta-analisi della prevalenza del PTSD nei pazienti epilettici.

La meta-analisi è stata condotta secondo le linee guida PRISMA. Sono stati inclusi gli studi pubblicati fino a marzo 2022, che valutano la prevalenza di PTSD in pazienti con epilessia. Tutti gli studi sono stati valutati per rischio di bias. Abbiamo estratto le seguenti informazioni: (1) disegno dello studio; (2) caratteristiche della popolazione in studio (età media, età media dell'epilessia, numero di soggetti, durata dell'epilessia).

Su 271 record trovati, 11 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione.

In sette studi il campione era composto da adulti, in tre erano bambini e in uno erano adulti e bambini

L'età media dei pazienti variava da 10,3 a 51 anni. L'età media all'esordio dell'epilessia era da 16,9 a 21 anni.

La durata media dell'epilessia variava da 4,2 a 21,4 anni.

La prevalenza complessiva del PTSD è stata del 23,1% (IC 95%: 10% e 36%).

Nella nostra meta-analisi, abbiamo dimostrato che i pazienti epilettici hanno maggiori probabilità di presentare PTSD rispetto alla popolazione generale. Sono necessari ulteriori studi con controlli sani per chiarire la relazione tra epilessia e comorbidità psichiatrica nella popolazione pediatrica.

Bibliografia

1. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia* 2007; 48:070728063136006-???
2. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003; 4:14–24.
3. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav* 2012; 24:156–68

Epilessia all'esordio clinico nei pazienti con glioblastoma: quale ruolo nella prognosi?

J. Rossi^{1,2}, N. Biagioli³, F. Cavallieri², R. Rizzi², M. Russo², M. Bondavalli², G. Toschi², G. Biagini³, A. Pisanello², F. Valzania²

1 Programma di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

2 S.C. di Neurologia, Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

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

L'epilessia può manifestarsi nel 29-52% dei pazienti con glioblastoma (GBM). Le evidenze attuali suggeriscono un ruolo prognostico favorevole delle crisi epilettiche all'esordio nei pazienti con GBM. Tuttavia, alcuni fattori confondenti sono emersi da studi precedenti, tra cui l'eterogeneità dei pazienti in termini di localizzazione del tumore, caratteristiche biomolecolari e regimi di trattamento antitumorale. Pertanto, ci siamo proposti di studiare le differenze in termini di sopravvivenza globale (OS) e libera da progressione (PFS) tra i partecipanti con e senza epilessia all'esordio clinico in una popolazione di pazienti con GBM. Inoltre, abbiamo voluto valutare le possibili correlazioni tra variabili cliniche, biomolecolari e neuroradiologiche e la presenza di epilessia durante la fase pre-chirurgica.

Riportiamo i dati preliminari di uno studio retrospettivo monocentrico, nel quale sono stati analizzati consecutivamente 30 pazienti con diagnosi di GBM sopratentoriale. Di questi, 15 pazienti hanno sviluppato epilessia prima intervento e 15 pazienti non presentavano crisi epilettiche. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad asportazione macroscopicamente totale del tumore, seguita da radioterapia e chemioterapia concomitante con temozolomide (TMZ), secondo il protocollo STUPP, e da almeno sei cicli di chemioterapia adiuvante con TMZ.

Nella nostra popolazione non sono state al momento riscontrate differenze in termini di OS e PFS tra i partecipanti con e senza epilessia all'esordio clinico.

I dati ottenuti al momento potrebbero essere limitati dalla ridotta dimensione campionaria. Il vantaggio di questo studio è l'attenta selezione dei pazienti e l'utilizzo della nuova classificazione WHO del 2021.

Bibliografia

- 1. Lu VM, Jue TR, Phan K, McDonald KL. Quantifying the prognostic significance in glioblastoma of seizure history at initial presentation: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018 Jan; 164:75-80.*
- 2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.*

Studio prospettico, di coorte, multicentrico sull'epilessia post-traumatica in Emilia-Romagna (PEPIPOSTT): dati preliminari

M. Russo¹, Y. Bartolini², I. Florindo³, E. Sasso³, R. Michelucci⁴, S. Meletti⁵, E. Fallica⁶, C. Bomprezzi², J. Rossi¹, M. Bondavalli¹, F. Valzania¹, D. Formisano⁷, R. Rizzi¹

1 SOC di Neurologia, Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

2 UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Bufalini di Cesena, AUSL Romagna

3 UO di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

4 Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna IRCCS, UO di Neurologia, Bologna

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

6 UO di Neurologia, Arcispedale S. Anna Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

7 SC Infrastruttura Ricerca e Statistica, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

Il trauma cranico (TC) è una delle cause più frequenti di epilessia¹. L'incidenza di crisi epilettiche ed epilessia dopo TC è estremamente variabile, dal 13% al 50% nei diversi studi². Presentiamo i dati preliminari di uno studio prospettico e multicentrico condotto su pazienti adulti (>18 anni) con TC moderato-severo (GCS<13 all'ingresso in ospedale o pdc > 30 min) afferenti ai principali centri traumatologici della regione Emilia-Romagna nell'arco di 24 mesi (settembre 2017-settembre 2019) per descrivere i fenomeni crisi epilettiche post-traumatiche (CPT) - immediate (<24 ore), precoci (<7 giorni) e tardive (>7 giorni) - epilessia post-traumatica (EPT) ed i possibili fattori di rischio correlati con lo sviluppo delle crisi. Era previsto un follow up di 24 mesi. In totale sono stati arruolati 287 pazienti (194 maschi e 91 femmine), con età media di 55,3 ± 20,7 anni e GCS all'ingresso <8 nel 62.4% dei casi. I pazienti rimasti in studio erano 121 a un anno e 50 a due anni (89 deceduti, 148 persi al follow up). Le lesioni prevalenti alla TAC encefalo erano: focolaio contusivo emorragico (31.9%), ematoma subdurale (30%) ed emorragia subaracnoidea (20.9%). Il 32.4% dei pazienti aveva subito intervento neurochirurgico nei primi 7 giorni. I pazienti con crisi immediate e precoci erano rispettivamente 16 (5.6%) e 10 (3.5%), mentre quelli con crisi tardive erano 22: 6 entro 1 mese (2.9%), 15 entro l'anno (12.4% dei pazienti in studio fino all'anno) e 1 entro i 2 anni dal TC (2% dei pazienti in studio fino a 2 anni).

Bibliografia

- 1. Beghi E, Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. Epilepsia 2003;44 (Suppl.10):21-6.*
- 2. Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, et al. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. Epilepsia 2010; 51:891-898.*

Esigenze formative e sviluppo di carriera dei giovani epilettologi italiani pre e post-pandemia di COVID-19: un'indagine a cura della Young Epilepsy Section Italia

C. Spagnoli¹, M. Duca², J. Lanzone³, S. Masnada⁴, V. Pelliccia⁵, D. Chiarello⁵, T. Lo Barco⁶, B. Nucera^{7,8}
On Behalf of Young Epilepsy Section- Italia (S. Balestrini, L. De Palma, G. Battaglia, L. Ferri, F. Dono e B. Nucera)

1 S.O.C. Di Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

2 U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Civile di Macerata

3 Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Neurorehabilitation Unit of Milan Institute

4 U.O.C. Neurologia Pediatrica, Buzzi Children Hospital, Milano

5 Centro per la Chirurgia dell'Epilessia 'C. Munari' - ASST GOM Niguarda, Milano

6 Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza - AUSL di Parma

7 Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano

8 Paracelsus Medical University, A-5020 Salzburg

La Task Force Formazione e Carriera della Young Epilepsy Section-Italia si occupa degli aspetti formativi e di sviluppo professionale dei giovani epilettologi.

Sono stati ideati due questionari (pre-/post-pandemia) per identificarne le esigenze formative. Il primo distribuito durante il 42o congresso LICE (Roma, 5-7 giugno 2019); il secondo tramite QR code nel corso del 43o Congresso LICE (Padova, 8-10 giugno 2022) e successivamente inviato via e-mail fino al 07/09/2022.

60 questionari compilati nel 2019, 69 nel 2022; senza differenze geografiche e di genere. La partecipazione a corsi/congressi si è ridotta, per elevati costi (specializzandi) e difficoltà organizzative (specialisti, $p=0,005$). Sono risultate diverse anche le esigenze di aggiornamento in ambito clinico (specializzandi vs specialisti: diagnosi differenziale ed inquadramento della prima crisi versus inquadramento delle forme genetiche, $p=0,004$ e maggior necessità di miglioramento sulla scelta delle indagini genetiche versus correlazione genotipo-fenotipo, $p=0,022$). Inoltre, vi è un diverso giudizio circa le attività YES ritenute più utili: l'aggiornamento tramite divulgazione di articoli scientifici per specialisti versus l'istituzione di borse di studio per corsi/congressi per specializzandi ($p=0,003$). La disciplina di specializzazione (neuropsichiatria infantile vs neurologia) si associa ad un diverso giudizio sulle necessità di miglioramento personale, rispettivamente: maggiori necessità di miglioramento in neurofisiologia/neuroradiologia e terapia versus genetica, $p=0,018$. Nell'ambito clinico: diagnosi differenziale/inquadramento prima crisi versus inquadramento stato epilettico, $p=0,027$; e in ambito genetico: medicina di precisione e correlazione genotipo-fenotipo, $p=0,034$.

L'indagine ha evidenziato esigenze diverse in base a disciplina di specializzazione e ruolo professionale.

Bibliografia

1. Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med.* 2022;12(8):1295.
2. Sztriha LK, Varga ET, Róna-Vörös K, Holler N, Ilea R, Kobeleva X, Falup-Pecurariu C, Struhal W, Sellner J. E-learning preferences of European junior neurologists-an EAYNT survey. *Front Neurol.* 2012; 3:167.
3. Elkind MS. Teaching the next generation of neurologists. *Neurology.* 2009;72(7): 657-63.

Trans-Epi: presentazione di un modello di transition in epilettologia

F. Ferraro^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, E. Tartara³, M. Totaro^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

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

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

3 Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia e Servizio di Elettroencefalografia Clinica, UC Neurofisiopatologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

La transizione di cura e presa in carico dall' epilettologia dell'età pediatrica all' epilettologia dell'età adulta rappresenta una sfida per i pazienti e le famiglie e rimane un problema di salute pubblica ad oggi aperto¹. In assenza di un modello di transition ben pianificato e condiviso si è osservato un incremento del rischio di peggioramento dei sintomi e interruzione del trattamento². All' interno del nostro Istituto è stato, pertanto, realizzato un percorso strutturato e condiviso al fine di implementare e migliorare il processo di transition.

Verrà presentato il modello di transition in uso. Verranno, inoltre, presentati i dati riguardo al primo anno (febbraio 2022-febbraio 2023) di implementazione di tale modello.

Ad oggi hanno effettuato il percorso di transition, secondo protocollo standardizzato che prevede la stretta collaborazione tra neurologo e neuropsichiatra, 30 pazienti, ad un'età media di 18,9 anni (range 18-20). In un terzo dei casi la diagnosi epilettologica era di epilessia genetica generalizzata. Nel 70% dei casi erano presenti comorbidità quali disabilità intellettiva e disturbi emotivo-comportamentali. Verranno illustrati i risultati relativi alle caratteristiche epilettologiche, terapeutiche e i risultati ottenuti ai questionari autosomministrati volti ad indagare la preparazione e la soddisfazione alla transition, la qualità della vita e le concomitanti problematiche emotivo-comportamentali.

Il modello implementato presso il nostro aspira ad essere un modello virtuoso di transition, volto a migliorare l'outcome clinico e psicosociale dei pazienti con epilessia ad esordio in età infantile diventati maggiorenni, anche attraverso il loro coinvolgimento attivo nell'espressione delle necessità di cura.

Bibliografia

- 1. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, et al. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. Epilepsia. 2017;58(9):1502-1517.*
- 2. Goselink RJM, Olsson I, Malmgren K, Reilly C. Transition to adult care in epilepsy: A systematic review. Seizure. 2022; 101:52-59.*