

Comitato Scientifico ed Organizzatore

Anna Teresa Giallonardo
annateresa.giallonardo@uniroma1.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Federico Vigevano
federico.vigevano@opbg.net

Sede

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

Segreteria Organizzativa



CONGRESSI

SEGRETERIA LICE

Via Nizza 45, 00198 Roma

Tel. 06 85 35 55 90

Fax 06 85 35 60 60

www.ptsroma.it/poli2013

Segreteria.Lice@ptsroma.it

Giovedì 30 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

09:45 – 10:30 Commissione Nuove Sindromi

Coordinatori: *G. Gobbi – P. Striano*

10:30 – 12:30 Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *A. Bianchi – F. Zara*

10:30 – 11:50 Sessione Aggiornamento studi in corso e Nuove Proposte

FIRES : studio multicentrico per la definizione clinica della sindrome e valutazione di una possibile etiologia genetica

N. Specchio, G. Gobbi, S. Striano e Gruppo di studio Commissione Nuove Sindromi

Ipereccitabilità cardioventricolare nel modello murino di sindrome di Dravet

B. Terragni, M. Mantegazza

Studi collaborativi internazionali: IGE, Farmacogenomica della farmacoresistenza e studio epigenetico sui gemelli discordanti

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

Aggiornamento studio genetico E Temporali familiari

C. Nobile, R. Michelucci, F. Bisulli e gruppo studio E. Temporali

Aggiornamento studio PME

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

Aggiornamento studio genetico sulla Epilessia Frontale Notturna

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

Aggiornamento studio genetico SUDEP

A. La Neve, A. Oliva, S. Partemi, P. Striano, C.A. Tassinari

Proposta di studio genetico sulla Sindrome di Lennox Gastaut

G. Gobbi, P. Striano, A. Bianchi, F. Zara

11:50 – 12:30

Sessione Famiglie e Casi

Schizofrenia familiare con epilessia a fenotipo variabile

S. Calabrò, E. Ferlazzo, S. Gasparini, U. Aguglia

Cathepsin F mutation in autosomal recessive Kufs disease type B

R. Di Fabio, F. Moro, L. Pestillo, C. Casali, S. Doccini, F. Pierelli, A. Simonati, F.M. Santorelli

Sindrome di Lennox-Gastaut in paziente con variante congenita della sindrome di Rett da mutazione del gene FOXP1

G. Terrone, M.A. Barthez, D. Germanaud, C. Delanoe, S. Passemard, T. Bienvenu, S. Auvin

Un caso di convulsioni neonatali ed encefalopatia epilettica associato ad nuova mutazione di splicing a carico dei domini transmembrana S4-S5 del gene KCNQ2

A. Terracciano, G. Pontrelli, D. Serino, L. Fusco, F. Vigevano, N. Specchio

Schizofrenia familiare con epilessia a fenotipo variabile.

S. Calabrò, E. Ferlazzo, S. Gasparini, U. Aguglia

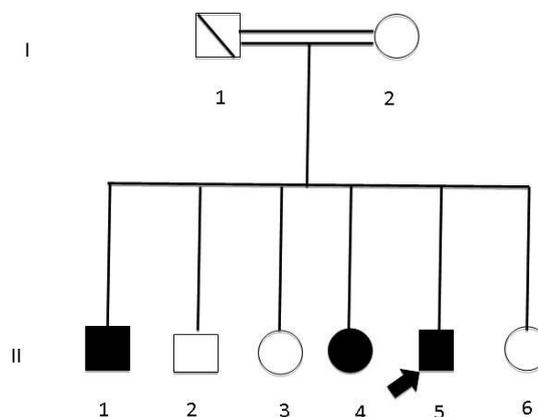
Università Magna Graecia di Catanzaro; Centro Regionale Epilessie, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

Presentiamo una famiglia con 3/6 collaterali affetti da epilessia e schizofrenia. I genitori sono consanguinei. Il probando (II-5) ha 41 anni e ha presentato normale sviluppo psicomotorio fino all'età di 2 anni, epoca d'esordio di crisi epilettiche generalizzate atoniche e toniche (queste ultime sia in veglia che in sonno), farmacoresistenti (PB, VPA, CBZ ed altri farmaci imprecisati), a frequenza pluriquotidiana, associate a grave ritardo dello sviluppo intellettivo. Tale quadro di farmacoresistenza e deficit intellettivo è rimasto apparentemente stabile nel tempo. All'età di 41 anni è stato impossibile valutare il paziente sul piano psichico a causa del gravissimo deficit cognitivo che limitava quasi completamente l'interazione sociale. La RM encefalo ha mostrato aspecifici spot iperintensi della sostanza bianca periventricolare nelle sequenze a TR lungo. Gli EEG intercritici hanno mostrato rallentamento dell'attività di fondo e chiare anomalie epilettiformi generalizzate (Punte-Onda a 2-4 c/s).

Il fratello affetto (II:1) ha 54 anni e ha presentato normale sviluppo psicomotorio. All'età di 16 anni ha presentato esordio di crisi caratterizzate da tremore delle labbra, emissione di urlo, perdita di coscienza, caduta al suolo, bavage, a volte perdita di urine e clonie ai quattro arti. Le crisi hanno ben risposto alla terapia antiepilettica (PB+PHT+CBZ: libero da crisi dall'età di 38 anni). Dalla stessa epoca ha presentato esordio di sintomatologia psichica (passava tutto il tempo nella propria stanza, espletando anche i suoi bisogni, aveva deliri di persecuzione ed allucinazioni uditive, era eteroaggressivo) associata a progressivo decadimento cognitivo e gli è stata posta diagnosi di schizofrenia. La RM encefalo e l'EEG sono risultati nella norma.

La sorella affetta (II-4) ha 43 anni e ha presentato normale sviluppo psicomotorio fino all'età di 12 anni epoca d'esordio di crisi epilettiche apparentemente tonico-clonico-generalizzate, farmacoresponsive (PB e successivamente TPM: libera da crisi dall'età di 27 anni). Dalla stessa epoca ha presentato esordio di sintomatologia psichica (allucinazioni uditive e visive, eteroaggressività) e le è stata posta diagnosi di schizofrenia. La RM encefalo ha mostrato aspecifici spot iperintensi della sostanza bianca periventricolare nelle sequenze a TR lungo. L'EEG ha mostrato chiare anomalie epilettiformi bitemporali.

Nell'ipotesi di una malattia a trasmissione autosomica recessiva, proponiamo uno studio genetico di mappaggio per omozigosi. Non esistono, a nostra conoscenza, descrizioni in letteratura di famiglie con simili caratteristiche.



Cathepsin F mutation in autosomal recessive Kufs disease type B

R. Di Fabio^a; F. Moro^b; L. Pestillo^c; C. Casali^a; S. Doccini^b; F. Pierelli^a; A. Simonati^d; F.M. Santorelli^b

^aDepartment of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina

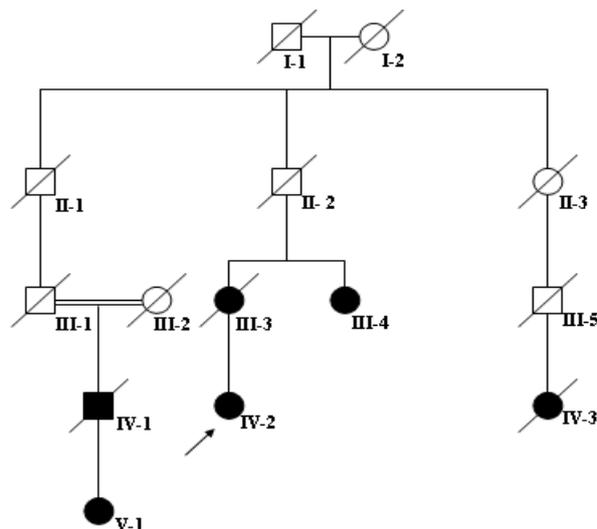
^bIRCCS Stella Maris, Pisa, Italy;

^cASL Fondi

^dDepartment of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Verona

To describe the neurological features of 3 patients belonging to the largest pedigree with autosomal-recessive Kufs disease type B reported to date.

A 23-year-old woman presented clusters of tonic-clonic seizures. After seven years, she developed a progressive cognitive impairment, evolving in frontotemporal dementia.



Five additional cases (4 F, 1 M) were detected in the same pedigree originating from Fondi, Lazio (mean age at onset 31.9 ± 21.1 years, 8-67 years). The clinical picture consisted in generalized seizures at onset, followed by cognitive deterioration after a variable period of time (mean age 40 ± 19.9 years, 12-69 years). Different degrees of pyramidal, extrapyramidal and cerebellar signs were also observed.

We identified a c.213+1G>C homozygous mutation in *CTSF*, encoding cathepsin F. The mutation segregated with the affected phenotype. RNA purification from cultured skin fibroblasts and cDNA analysis showed skipping of exon 1 predictably resulting in a shorter protein with truncated N-terminus domain.

A novel mutation which truncates the *CTSF* protein may account for Kufs disease type B. In this family, the mutation caused an identical neurological picture in all the patients, characterized by generalized epilepsy, followed by dementia.

Sindrome di Lennox-Gastaut in paziente con variante congenita della sindrome di Rett da mutazione del gene FOXP1

G. Terrone ^{1,2,3}, M.A. Barthez ⁴, D. Germanaud^{1,2}, C. Delanoe ⁵, S. Passemard ^{2,6}, T. Bienvenu ⁷, S. Auvin ^{1,2}

¹APHP, Hôpital Robert Debré, Service de Neurologie Pédiatrique, Paris, France

²Inserm, U676, 75019 Paris, France

³Department of Translational Medicine (Section of Pediatrics), Federico II University, Italy

⁴Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Clocheville, Tours, France

⁵APHP, Hôpital Robert Debré, Service des Explorations Fonctionnelles, Paris, France

⁶Service de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

⁷Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, GH Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Université René Descartes, Paris, France

Mutazioni del gene FOXP1 sono responsabili di una variante congenita della sindrome di Rett, caratterizzata da microcefalia postnatale, ritardo mentale con disturbo dell'interazione sociale, disturbi del movimento (discinesie, stereotipie), assenza del linguaggio, disturbi del sonno ed epilessia. Non sono descritte sindromi epilettiche specifiche associate a questo disordine. Descriviamo un paziente di 8 anni con deficit intellettivo, microcefalia ed encefalopatia epilettica tipo sindrome di Lennox-Gastaut (SLG), secondari a mutazione del gene FOXP1. La storia clinica si caratterizzava per riscontro di progressiva microcefalia e ritardo nello sviluppo dai 4 mesi di vita, a 18 mesi esordio di crisi toniche farmacoresistenti. Crisi atoniche e assenze atipiche comparivano dai 5 anni d'età. Non venivano riportati spasmi infantili in anamnesi. Ad 8 anni, l'esame obiettivo evidenziava una severa microcefalia (circonferenza cranica: 46 cm; -5.5 SD), strabismo convergente, atassia del tronco, stereotipie, distonie e assenza del linguaggio espressivo. L'EEG di veglia mostrava un'alterazione dell'attività di fondo con ritmi delta dominanti e complessi punta-onda lenti (2-2.5 Hz), specie sulle regioni frontali ed occipitali, peggiorati dal sonno. La presentazione clinica delle crisi, il deficit intellettivo e le caratteristiche EEG permettevano di porre diagnosi di SLG. Considerata la spiccata farmacoresistenza e la persistenza di crisi atoniche, veniva avviata una dieta chetogena modificata (tipo Atkins) in associazione ad una triterapia con acido valproico, lamotrigina e felbamato, con buona risposta clinica. La risonanza magnetica cerebrale eseguita a 2 e 4 anni evidenziava un ridotto volume cerebrale in assenza di malformazioni corticali e della sostanza bianca. Il cariotipo, l'analisi dei geni MECP2 e ARX, lo studio dei riarrangiamenti subtelomerici mediante MLPA e il test di metilazione per la sindrome di Angelman risultavano tutti negativi. Considerata la microcefalia e il fenotipo clinico, veniva eseguita l'analisi del gene FOXP1 che evidenziava un'eterozigosi composta per due mutazioni *de novo*: una di tipo nonsense (P.As187Asp) e una rara variante genetica isosemantica (P.Gly133Gly). Pertanto si poneva diagnosi di variante congenita della sindrome di Rett associata ad encefalopatia epilettica tipo Lennox-Gastaut. In conclusione, suggeriamo lo screening per il gene FOXP1 nei pazienti affetti da SLG, microcefalia postnatale e caratteristiche comportamentali "Rett-like", ed avanziamo l'ipotesi di un possibile ruolo del suddetto gene nella etiopatogenesi della SLG.



Un caso di convulsioni neonatali ed encefalopatia epilettica associato ad nuova mutazione di splicing a carico dei domini transmembrana S4-S5 del gene KCNQ2

A. Terracciano, G. Pontrelli, D. Serino, L. Fusco, F. Vigevano, N. Specchio

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il gene *KCNQ2* codificante per un canale del potassio voltaggio dipendente, è notoriamente coinvolto nel meccanismo patogenetico di alcune forme di epilessia neonatale benigna, come anche in alcune manifestazioni di encefalopatie epilettiche ad insorgenza precoce. La struttura proteica di tale canale è stata ampiamente studiata, sono noti gli interattori ed la principale controparte proteica *KCNQ3*, che partecipa alla corretta funzionalità del canale. Varie mutazioni a carico del gene sono state descritte, e di alcune è nota la caratterizzazione funzionale che ha consentito ad alcuni autori di tentare una correlazione genotipo-fenotipo. Da tali studi risultano di particolare interesse il dominio trans-membrana S4 che si ipotizza possa funzionare da sensore ionico della proteina, ed il dominio S5 direttamente coinvolto nella formazione del poro in seguito anche a eterodimerizzazione con la proteina *KCNQ3*. In questo lavoro descriviamo il caso di un bambino in cui mediante un approccio di Next-gen seq abbiamo caratterizzato una mutazione di splicing, che determina l'abolizione della regione linker tra i domini transmembrana S4-S5. In tali domini vengono descritte sia mutazioni associate a BFIS, sia mutazioni associate a quadri più gravi di encefalopatia epilettica; il caso da noi descritto presenta un fenotipo intermedio di convulsioni neonatali ed epilessia farmaco resistente, pur segregando una mutazione non puntiforme, ma con un coinvolgimento più ampio nell'ambito della struttura proteica. Nonostante per una corretta correlazione genotipo-fenotipo risultino indispensabili studi di elettrofisiologia, questo caso ci dà lo spunto per fare delle considerazioni sui domini della proteina, il loro ruolo nella formazione dei dimeri e l'implicazione farmacologica che ne deriva.



12:30 – 13:30 Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *M. Elia – P. Striano*

Casi Sottocommissione Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche

Epilessia occipitale dell'infanzia e ritardo psicomotorio associata a microdelezione de novo 8q12.3

M. Pezzella, P. Striano, M.S. Vari, M.G. Baglietto, G. Prato, M. Traverso, E. Tabacco, G. Saccomanno, F. Zara

Sindrome da delezione 22q13.3 (sindrome di Phelan-McDermic) associata ad epilessia farmaco resistente

G. d'Orsi, O. Palumbo, P. Palumbo, M.G. Pascarella, M. Trivisano, L.M. Specchio, M. Carella

Epilessia generalizzata, atassia e ritardo mentale : acquisizione di 795 Kb nella regione Xp11.21 e perdita di 78 Kb in Xp11.21p11

A. Montagnini, M. Pezzella, F. Beccaria, P. Striano, G. Capovilla

Particolare fenotipo elettrico in delezione 16p11,2

E. Osanni , P. Bonanni

Un caso familiare di sindrome da microdelezione 15q13.3

E. Zambrelli, F. Furia, A. Vignoli, K Turner, V. Fergnani, M.P. Canevini

Caso con sindrome da microdelezione braccio corto chr 3

V. Morao, L. de Palma, C. Boniver, M. Vecchi

13:30 – 14:30

Pausa Pranzo

Epilessia occipitale dell'infanzia e ritardo psicomotorio associata a microdelezione de novo 8q12.3

M. Pezzella¹, P.Striano¹, MS. Vari¹, MG. Baglietto¹, G. Prato¹, M. Traverso¹, E.Tabacco¹, G.Sacomanno¹, F. Zara¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Microdelezioni 8q12.3 sono state riportate raramente in letteratura ed il fenotipo è caratterizzato prevalentemente da ipotono, ritardo psicomotorio, alcuni dimorfismi minori e/o anomalie congenite. Riportiamo il caso di una paziente con microdelezione 8q12.3 ed epilessia.

Bimba di 7 anni, secondogenita, anamnesi familiare e fisiologica personale negativa. Si segnala ritardo psicomotorio (posizione seduta acquisita a 17 mesi, deambulazione autonoma a 3 anni, prime parole a 4 anni). Attualmente età mentale di 18-24 mesi, linguaggio scarso, irrequietezza, note di aggressività con autolesionismo. Presenti alcuni dimorfismi, tra i quali sterno rientrante, minime anomalie dei genitali, piedi piatti con accenno a 'sandal gap'. Dall'età di 2 anni, riferiti episodi prevalentemente notturni, in apiressia, caratterizzati da vomito, con talvolta associata cianosi periorale e rara SG; frequenza anche quotidiana. Video-EEG ripetuti hanno rilevato AP in sede occipitale biemisferica (> a dx), accentuate dal sonno. Esami neuroradiologici poco contributori.

L'esame CGH.array ha evidenziato una delezione parziale *de novo* del braccio lungo del cromosoma 8q12.3 di 2.4 Mb.

Le sindromi da microdelezione 8q12.3 riportate in letteratura non sono generalmente associate ad epilessia, ad eccezione del caso descritto da W.M.A. Verhoeven (*European Journal of Medical Genetics*, 2012), con un quadro elettrico compatibile con ESES/CSWS.

Discutiamo la peculiarità del nostro caso, soprattutto per quanto riguarda le caratteristiche EEG e delle crisi, compatibili con un' epilessia occipitale dell'infanzia, anche in relazione ad alcuni dei geni inclusi nel riarrangiamento cromosomico (i.e. NKAIN3).

Sindrome da delezione 22q13.3 (Sindrome di Phelan-Mcdermid) associata ad epilessia farmacoresistente

G. d'Orsi, O. Palumbo, P. Palumbo*, M.G. Pascarella, M. Trivisano, L.M. Specchio, M. Carella**

*Centro Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti, Foggia. *Laboratorio di Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

Maschio, di 25 anni, con ritardo mentale, linguaggio assente, comportamento autistico. Dall'età di 19 anni, comparsa di epilessia con episodi parossistici caratterizzati da perdita di coscienza, irrigidimento diffuso, graduale ripresa, a cadenza anche pluri-settimanale; concomitanti e occasionali episodi di breve rottura del contatto. Tentativi terapeutici a base di VPA, LTG, CBZ non hanno recato beneficio. L'esame obiettivo neurologico ha mostrato un globale e lieve impaccio motorio non associato ad evidenti dismorfismi facciali. Una video-poligrafia dopo privazione ipnica ha rilevato frequenti anomalie epilettiformi diffuse, spesso con morfologia a tipo treni di polipunta rapida, svelate da sonno destrutturato; è stato, inoltre, documentato un episodio parossistico morfeico caratterizzato da lieve irrigidimento degli arti superiori, flessione del capo e *grimace* facciale con un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da un'attività parossistica rapida diffusa associata a concomitante incremento della frequenza cardiaca. La RMN encefalo non ha documentato evidenti alterazioni. L'analisi SNP Array utilizzando gli Affymetrix Cytoscan HD Array ha evidenziato una microdelezione di circa 62 kb a carico del braccio lungo del cromosoma 22, che include la quasi totalità del gene SHANK3 ed il gene ACR. La stessa analisi sui genitori ha dato esito negativo, dimostrando un insorgenza de novo della delezione.

La sindrome da delezione 22q13.3 è una sindrome da microdelezione cromosomica, caratterizzata da ipotonia neonatale, ritardo globale dello sviluppo, crescita accelerata o normale, linguaggio assente o gravemente ritardato, e minori dimorfismi facciali; nel 25% dei casi, si possono presentare anche crisi epilettiche, non ulteriormente caratterizzate. La delezione 22q13.3 comporta la perdita di una copia del gene SHANK3, che codifica per la proteina shank3, espressa nelle aree cerebrali coinvolte nei processi delle funzioni cognitive. Si segnala questo caso per il fenotipo del quadro sindromico, in cui l'epilessia viene ad assumere un ruolo rilevante caratterizzandosi per un esordio in età giovanile e per un quadro elettro-clinico di tipo *Lennox-Gastuat-like*. Il coinvolgimento del gene SHANK3 potrebbe suggerire anche un suo ruolo nella comparsa dell'epilessia nell'ambito del quadro sindromico.

Epilessia generalizzata, atassia e ritardo mentale: acquisizione di 795 kb nella regione xp11.21 e perdita di 78 kb in xp11.21p11.1

A. Montagnini, M. Pezzella, F. Beccaria, P. Striano*, G. Capovilla*

Centro Regionale per l'Epilessia, Mantova

**UOC neurologia pediatrica e malattie muscolari, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Presentiamo il caso di un bambino affetto al nostro Centro all'età di 1 anno e 3 mesi per crisi a tipo di mioclonie massive, pluriquotidiane, esordite all'età di 11 mesi, presenti sia in veglia che in fase di addormentamento; l'obiettività neurologica metteva in evidenza macrocrania (2DS>98%), macrosomia, bozze frontali prominenti, deambulazione autonoma possibile su base allargata e con numerose cadute; comportamento ipercinetico, poco finalizzato. Quoziente di sviluppo: 55 con marcato deficit delle competenze verbali e linguistiche.

La RM encefalo, poi ripetuta anche a distanza di 3 anni, mostra alterazione della sostanza bianca paratrigonale bilateralmente.

L'array CGH ha evidenziato acquisizione di 795 Kb nella regione Xp11.21 e perdita di 78 Kb in Xp11. 21p11.1.

Tale alterazione è stata riscontrata anche nella madre che presenta unicamente macrocrania, in uno dei 3 fratelli affetto da lieve ritardo mentale e disturbo del linguaggio, nella nonna materna che ha presentato una epilessia generalizzata esordita in età infantile con crisi sino all'età di 15 anni.

Un fratello della madre è deceduto in adolescenza in Ghana e presentava marcato ritardo del linguaggio, disturbi del comportamento ed epilessia generalizzata.

Si discute il possibile ruolo etiopatogenetico di quanto riscontrato all'array CGH sia nel probando che all'interno della famiglia.

Particolare fenotipo elettrico in delezione 16p11,2

E. Osanni, P. Bonanni

UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea

I casi descritti in letteratura di delezione de novo o ereditata del cromosoma 16p11.2 presentano ritardo cognitivo assente o di grado lieve, disturbo del linguaggio, tratti comportamentali dello spettro artistico con difficoltà nella relazione sociale, rare crisi non convulsive o anomalie eeg. Riportiamo un caso di delezione 16p11,2 ereditata che presenta anche un fenotipo elettrico particolare .

Il nostro probando ha attualmente 20 anni. No familiarità per convulsioni febbrili o epilessia, lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio, particolarmente sul versante del linguaggio. Ha usufruito del sostegno scolastico per tutto il ciclo della scuola primaria. Attualmente frequenta una scuola professionale.

A 2 anni intervento per diverticolo di Meckel.

A 9 aa dubbi episodi di assenza, paucisintomatici.

L'EEG di veglia e sonno effettuato all'esordio evidenziava PO e PPO irregolari prevalenti sulle regioni anteriori, soprattutto a sinistra, di breve durata, in qualche caso seguite da una sequenza di PO lente sulle sole regioni temporali di sinistra, senza chiaro correlato clinico concomitante .

All'esame obiettivo da segnalare la presenza di modesti tratti dismorfici della facies (basso impianto dei capelli, fessura palpebrale stretta). Non obesità.

La valutazione neuropsicologica mostrava un quadro cognitivo globalmente ipofunzionale, apprezzando un deficit della competenza linguistico-verbale e spunti di ridotta efficacia della Memoria visiva, di dubbio connotato clinico. Immaturità riguardo alle competenze strategiche socioambientali.

Introdotta Lamotrigina senza tuttavia particolari variazioni elettrocliniche. Non crisi riferite. Qualche episodio dubbio di rottura del contatto.

Il profilo clinico funzionale ed elettroencefalografico facevano inizialmente sospettare una forma di possibile epilessia focale a probabile partenza frontale anche se non venivano descritti chiari episodi critici o un disturbo del sonno. Tuttavia per la presenza di lievi difficoltà cognitive e relazionali, disturbo del linguaggio e lievi tratti dismorfici è stata effettuata un'analisi con CGH array che ha dimostrato la presenza di una delezione 16p11,2, ereditata dal padre. Il padre non ha mai presentato crisi epilettiche, presenta obesità; rare ed isolate anomalie elettriche.

Viene posta in discussione la relazione causale tra il fenotipo elettrico e l'alterazione genetica trovata con il CGH array; inoltre si propone l'analisi del particolare fenotipo elettroclinico e dello studio neurofisiologico approfondito eseguito, utile ad indirizzare eventuali indicazioni al trattamento.

Un caso familiare di sindrome da microdelezione 15q13.3

E. Zambrelli, F. Furia*, A. Vignoli*^o, K Turner*, V. Fergnani*^o, MP Canevini*^o*

**Centro Epilessia – Medicina del Sonno. AO Ospedale San Paolo di Milano*

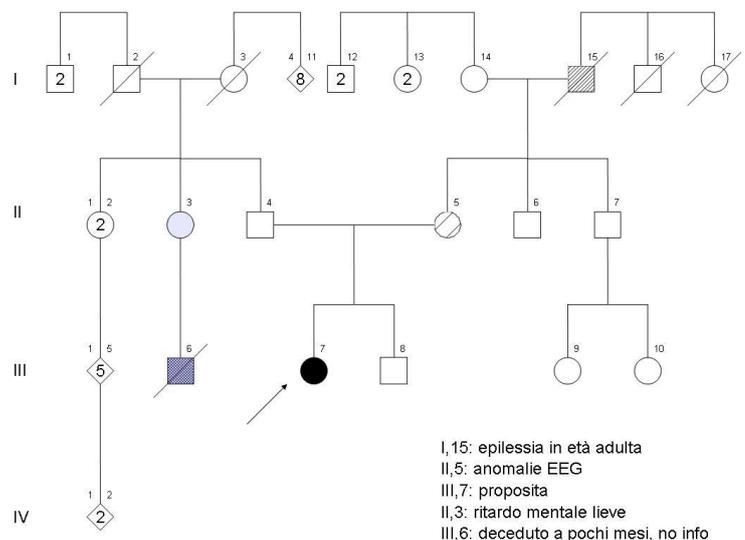
^oDipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Si descrive il caso di una donna di 32 anni, affetta da epilessia, disabilità intellettiva e dismorfismi multipli in sindrome da microdelezione del cromosoma 15.

Primogenita di genitori non consanguinei, nata da parto distocico, a termine. L'anamnesi familiare è positiva per epilessia in linea materna. Sviluppo psico-motorio adeguato fino all'anno di vita; successivamente viene segnalata comparsa di regressione. Attualmente è presente una disabilità intellettiva di grado moderato, associata a disturbi comportamentali con eteroaggressività. Obiettivamente si osservano asimmetria del volto, palato ogivale, sindattilia del II-III raggio ai piedi, dita tozze delle mani, scoliosi sinistro-convessa del rachide lombare.

L'esordio dell'epilessia risale all'età di 18 anni, con un episodio convulsivo durante il sonno notturno, seguito da altri tre episodi analoghi di cui l'ultimo a 25 anni, tutti verificatisi in sonno o al risveglio del mattino. Negli anni successivi sono state osservate mioclonie agli arti superiori o palpebrali, esclusivamente riflesse. Attualmente la paziente non assume alcun trattamento antiepilettico.

Una RMN encefalo ha mostrato ipomielinizzazione nelle aree sottocorticali parietali e frontali bilateralmente. Una registrazione video-EEG ha documentato anomalie parossistiche biemisferiche con ampiezza prevalente sulle regioni temporali di sinistra e una risposta fotoparossistica alla stimolazione luminosa intermittente. Una PSG-lab ha documentato un pattern ipnico caratterizzato da una riconoscibile alternanza ciclica di fasi di sonno NREM e REM con ridotta rappresentazione di figure fasiche fisiologiche e frammentazione del sonno per intrusione di numerosi arousals; in veglia e in sonno si sono osservate anomalie epilettiformi diffuse. L'indagine genetica mediante array-CGH ha evidenziato una perdita nel numero di copie di sequenze del DNA di una regione di circa 489 Kb, a livello della regione q13.3 del cromosoma 15. Tale microdelezione è risultata essere stata ereditata dalla madre della paziente, portatrice del medesimo sbilanciamento molecolare e in apparente buona salute. Un EEG eseguito dalla madre della paziente mostrava anomalie lente, talora a carattere parossistico; a una valutazione neuropsicologica emergeva un Q.I. totale border.





Legg Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Lo studio della letteratura ci permette di ipotizzare una correlazione tra la microdelezione osservata e le caratteristiche presentate dalla paziente confermando nella famiglia il dato di penetranza incompleta della mutazione. I pazienti descritti in letteratura presentano in percentuale variabile disabilità intellettiva, epilessia, disordini neuropsichiatrici, autismo, schizofrenia, dismorfismi facciali lievi e anomalie cardiache. Nella regione deleta è contenuto il gene CHRNA7 la cui perdita di funzione spiegherebbe le alterazioni neurofisiologiche presenti nei pazienti con delezione 15q13.3.

In mancanza di definite correlazioni genotipo-fenotipo, il caso discusso suggerisce come forme di epilessia con crisi generalizzate, modulate dal ritmo circadiano, associate a disabilità intellettiva, possa essere ricondotto alla microdelezione 15q13.3.

Bibliografia:

B van Bon. 15q13.3 Microdeletion. GeneReviews. University of Washington, Seattle; 1993-2013.

Rosenfeld J. Deletions flanked by breakpoints 3 and 4 on 15q13 may contribute to abnormal phenotypes. European Journal of Human Genetics (2011) 19, 547–554.

Caso con sindrome da microdelezione braccio corto chr 3

V.Morao, L.de Palma, C. Boniver, M.Vecchi

Servizio di Neurofisiologia Clinica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

G M, M, dn 15/07/2010. Presentiamo il caso di un b. con sindrome da delezione 3p.

Nato alla 31+5 SG da taglio cesareo urgente per alterazione del tracciato cardiocografico e IUGR dopo gravidanza decorsa con morte intrauterina del gemello a 8 SG. Villocentesi: 46 XY. PN 1200 gr; LT 37 cm. CC 26.4 cm. Alla nascita si presentava ipotonico e cianotico; è stato ventilato con pallone e maschera per circa 1 minuto. All'EO evidenza di criptorchidismo bilaterale, polidattilia post-assiale della mano sinistra (asportato previa legatura) e dimorfismi cranio-facciali (accenno a sinofria, sopracciglia arcuate, sparse nel terzo mediale, blefarofimosi, ptosi, retrognazia, orecchie retroruotate).

Nei primi giorni di vita ha presentato ittero fototrattato, malattia delle membrane ialine (1° stadio), sepsi neonatale, NEC (1° stadio), necrosi tubulare acuta da verosimile eziologia ischemica perinatale. L'ecocardiografia ha evidenziato un PDA compatibile con l'età e l'ecografia cerebrale una lieve iperecogenicità periventricolare, poi scomparsa al controllo pre-dimissione.

In 4° giornata di vita aumento delle gGT in assenza di segni bioumorali, ecografici e clinici di colestasi fino a marzo 2011. Ecografia renale, fundus oculi e funzionalità tiroidea nella norma. Alla valutazione ORL palato molle lievemente ipotonico, con chiusura incompleta alla deglutizione. Potenziali evocativi visivi, uditivi e EEG eseguiti alla nascita risultavano nella norma. La RMN cerebrale mostra lieve atrofia cerebrale, soprattutto nelle regioni anteriori. Crescita staturo-ponderale sempre al di sotto del 3°ile.

Sviluppo psicomotorio: controllo del capo a 8-9 mesi, seduta autonoma 17 mesi, gattona dai 24 mesi, deambulazione autonoma raggiunta a 3 anni. Emette vocalizzi; molto interessato ai suoni.

All'esame neurologico dei 3 anni si evidenzia ritardo mentale medio-grave con impaccio motricità fine e grossolana. Facies sui generis (microcefalia, blefarofimosi, ptosi bilaterale) e cifosi.

PC 11,5 Kg (3°ile); L 85 cm (3-15°ile); CC 46.5 cm (3-15°ile)

Dal punto di vista epilettologico Giovanni ha esordito a 5 mesi (3 mesi EC) con episodi caratterizzati da arresto dell'azione, deviazione del capo (sin > dx); durata < 30 secondi. Frequenza plurisettimanale. Non documentati EEGraficamente.

Dall'età di 2 anni comparsa di crisi miocloniche (movimento rapido dell'arto superiore ed inferiore dell'emisoma di destra a tipo mioclonia, a cui segue aggiustamento posturale) senza perdita del contatto. Durata di 2-3 secondi; frequenza pluriquotidiana (max 5/die). Comparsa contemporanea di crisi generalizzate in corso di febbre caratterizzate da ipertono generalizzato seguito da clonie ai 4 arti, revulsione dei bulbi oculari, pallore e cianosi periorale della durata 1-2 minuti a risoluzione spontanea. Da allora in terapia con Acido Valproico.

L'EEG ictale mostrava complesso polipunta onda correlato alla mioclonia epilettica e quello interictale rivelava una focalità a carico delle regioni temporo-parietali destre.

Giovanni presenta all'analisi del CGH-array (50Kb) una piccola delezione, de novo, di 371 Kb a livello del segmento terminale del braccio corto del cromosoma 3 (3p25.3). All'interno di questa delezione non ci sono geni epilettogeni noti.

AULA MAGNA

14:30 – 16:20 **Genetica delle Epilessie -1**

Coordinatori: *A. Gambardella – C. Nobile*

- 14:30 **Encefalopatia epilettica in paziente con ampia delezione regione Angelman e multipli riarrangiamenti genomici: descrizione del quadro clinico ed elettroencefalografico**
F. Torta, C. Davico, M. Casabianca, M. Valerio, P. Larosa, R. Vittorini, E. Rainò, C. Canavese, M. Cirillo Silengo, G. Capizzi (Torino)
- 14:48 **Epilessia e mutazione del gene KCNQ2: aspetti clinici ed elettroencefalografici**
D. Serino, N. Specchio, A. Terracciano, F. Vigevano, L. Fusco (Roma)
- 15:06 **Riscontro di duplicazione somatica del gene AKT3 in una epilessia con spasmi infantili sintomatica di displasia corticale focale trattata chirurgicamente**
F. Melani, V. Conti, F. Mari, F. Giordano, C. Barba, R. Guerrini (Firenze)
- 15:24 **Peculiare quadro clinico-neurofisiologico in due pazienti con encefalopatia epilettica severa legata a mutazione SCN8A**
E. Gardella, M. Nikanorova, B. Jepsen, J. Larsen, H. Hjalgrim, S. Beniczky, R. Steensbjerre Møller (Dianalund, Denmark)
- 15:42 **Studio clinico e genetico di una famiglia con encefalopatia epilettica, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio ed anomalie scheletriche**
T. Pisano, C. Marini, A. Suls, S. Weckhuysen e EuroEpinomics consortium, R. Guerrini (Firenze, Antwerp, Belgium)
- 16:00 **Ricorrenza familiare di Epilessia Rolandica ed Epilessia Mioclonica Giovanile**
S. Panunzi, M. Matricardi, A. Mittica, L. Di Mauro, M. Brinciotti (Roma)
- 16:20 – 16:40 Pausa

AULA MAGNA

16:40 – 17:35 **Genetica delle Epilessie -2**

Coordinatori: *A. Gambardella – C. Nobile*

- 16:40 **Un caso di encefalopatia epilettica e disturbi psichiatrici associato a microdelezione del cromosoma 3q29**
C. Leta, F. Bisulli, L. Licchetta, G. Mainieri, C. Stipa, I. Trippi, P. Tinuper (Bologna)
- 16:58 **Un caso di encefalopatia epilettica e disturbi psichiatrici associato a microdelezione del cromosoma 3q29**
C. Leta, F. Bisulli, L. Licchetta, G. Mainieri, C. Stipa, I. Trippi, P. Tinuper (Bologna)
- 17:16 **Epilessia generalizzata e deficit cognitivo in paziente con Sindrome iperinsulinismo-iperammoniemia determinata da mutazione del gene GLUD1**
G. Monti, G. Giovannini, L. Mirandola, S. Meletti (Modena)

Encefalopatia epilettica in paziente con ampia delezione regione Angelman e multipli riarrangiamenti genomici: descrizione del quadro clinico ed elettroencefalografico

*F. Torta, *C. Davico, *M. Casabianca, *M. Valerio, *P. Larosa, *R. Vittorini, *E. Rainò, *C. Canavese, °M. Cirillo Silengo, §G. Capizzi

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

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

°Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza

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

Descrizione del caso di un bambino di 11 mesi con ritardo neuropsicomotorio, ipoplasia del corpo calloso ed encefalopatia epilettica.

Descrizione del percorso diagnostico e delle terapie impiegate.

Nato a 36 w + 6 da gravidanza gemellare decorsa con ipertensione gravidica, APGAR: 4/8. Involuzione del II gemello alla 6° settimana. In 7° giornata, presenta crisi con sguardo fisso, desaturazione e ipertono; all'EEG: anomalie focali temporo-occipitali sinistre. Buona la risposta al PB. Si evidenzia un quadro polimalformativo con riscontro di parziale agenesia del corpo calloso, calicopielectasia sinistra con reflusso vescico-ureterale, stridore laringeo congenito, alterazioni ematiche. Presente ipotonia assiale con dismorfismi faciali. Al 5° mese, ancora non raggiunto il controllo statico del capo, persiste ipotonia, scarsa interazione con l'ambiente. All'EEG: anomalie parossistiche multifocali in tracciato non strutturato. Al 7° mese, dopo vaccinazione, il bambino inizia a presentare febbre con scosse miocloniche continue agli AASS. All'EEG, quadro di grave encefalopatia epilettica. Persistono mioclonie parcellari migranti registrate alla VEEG che evidenzia anomalie tipo PO continue a predominanza anteriore bilaterale. Si inseriscono LEV e CZP. Parziale miglioramento del quadro clinico epilettologico, poi, a sospensione del CZP, ripresa di episodi critici che ne rendono indispensabile la reintroduzione. Nel corso del tempo, si struttura un quadro di encefalopatia epilettica, talora con crisi cliniche, in paziente con globale importante ritardo delle acquisizioni. Concomitano frequenti problematiche pediatriche a carico del tratto respiratorio e delle vie urinarie che, talora, interferiscono con la metabolizzazione dei farmaci antiepilettici rendendone ulteriormente difficile la gestione.

Alle indagini genetiche, si riscontra la presenza di riarrangiamenti multipli e della delezione sul cromosoma 15, responsabile della positività del test di Angelman.

Si pone diagnosi di grave encefalopatia epilettica in paziente con sindrome malformativa complessa Angelman-like e riarrangiamenti genomici multipli. il caso è suggestivo in quanto presenta caratteristiche epilettologiche/elettroencefalografiche tipiche della sindrome di Angelman complicato dalla presenza di alterazioni genomiche il cui significato clinico va ulteriormente approfondito.

Epilessia e mutazione del gene KCNQ2: aspetti clinici ed elettroencefalografici

D. Serino¹, N. Specchio¹, A. Terracciano², F. Vigevano¹, L. Fusco¹

¹U.O. Neurologia Infantile, O.P.B.G. – Roma

²U.O. di Genetica Medica, O.P.B.G. – Roma

Le mutazioni del gene KCNQ2 sono state sinora associate a due fenotipi clinici diversi: il primo caratterizzato da un normale sviluppo neurologico ed un pattern elettroclinico ad evoluzione benigna, il secondo caratterizzato da deficit psicomotorio ed encefalopatia epilettica. Il caso presentato è invece caratterizzato da un fenotipo intermedio in cui uno sviluppo neurologico sostanzialmente nei limiti si associa ad un quadro epilettologico di natura non benigna.

Presentiamo il caso di un bambino con mutazione in eterozigosi del gene KCNQ2 ed epilessia con esordio clinico all'età di 1 mese.

L'anamnesi familiare e fisiologica del paziente risultavano nella norma. L'esordio clinico era caratterizzato da comparsa di crisi toniche ad alternante prevalenza di lato associate ad atteggiamento in opistotono, revulsione oculare, scialorrea e desaturazione. Dalla valutazione neurologica emergeva uno sviluppo psicomotorio nella norma. Le registrazioni EEG hanno mostrato una attività di fondo nei limiti, associata ad un pattern intercritico caratterizzato da anomalie epilettiformi centro-temporali bilaterali sincrone e asincrone. Gli episodi critici erano caratterizzati da una attività rapida, focale, di basso voltaggio, ad espressione temporale con lateralizzazione alternante, seguita da una attività theta reclutante ad espressione centro-temporale bilaterale. La registrazione poligrafica della traccia ECG ha permesso di registrare bradicardia in corrispondenza della fase tonica ed aritmie nella fase post-critica. La presenza di un pattern elettroclinico caratterizzato da crisi toniche a lateralizzazione alternante ed esordio precoce, associato ad un quadro neuroradiologico nei limiti, hanno indirizzato verso l'analisi molecolare del gene KCNQ2, evidenziando una mutazione *de novo* in eterozigosi.

Il quadro epilettologico associato a mutazione del gene KCNQ2 descritto mostra alcune caratteristiche tipiche delle forme non benigne come crisi toniche associate a bradicardia anomalie intercritiche multifocali. Ciononostante sono stati riscontrati anche elementi di significativa diversità rispetto ai quadri ad evoluzione maligna sinora descritti, come l'assenza di encefalopatia epilettica all'esordio nonché la presenza di uno sviluppo neurologico nei limiti.

Il caso descritto si discosta da una nosografia dicotomica che inquadra l'epilessia secondaria a mutazione del gene KCNQ2 come "benigna" o "maligna" e piuttosto indirizza verso l'esistenza di uno spettro fenotipico variabile con caratteristiche neurofisiologiche intermedie fra le due forme.

Riscontro di duplicazione somatica del gene $AKT3$ in una epilessia con spasmi infantili sintomatica di displasia corticale focale trattata chirurgicamente

F. Melani¹, V. Conti², F. Mari³, F. Giordano³, C. Barba¹, R. Guerrini¹

(1) Unità di Neurologia Pediatrica

(2) Laboratorio di Neurogenetica

(3) Neurochirurgia Pediatrica

Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze

Descriviamo il caso di una bambina 7 anni con epilessia farmaco-resistente sintomatica di displasia corticale focale con riscontro di duplicazione somatica del gene $AKT3$, riportato in varie sindromi malformative con interessamento cerebrale.

L'epilessia esordisce ai 5 mesi, con cluster prolungati di spasmi asimmetrici al risveglio con prevalente interessamento dell'emisoma destro. Gli accertamenti neuroradiologici evidenziano una displasia in sede frontale sinistra. Nonostante i vari approcci terapeutici (GVG, PB, TPM, CBZ, LEV) i cluster persistono plurisettimanali. Giunge alla nostra attenzione all'età di 5 anni, con ritardo mentale medio-lieve. All' EEG vengono registrati vari spasmi, con ampia onda lenta diffusa a prevalente espressione anteriore sinistra. Per definire con precisione i limiti dell'area epilettogena e mappare le aree eloquenti, 14 elettrodi di Stereo-EEG (SEEG) vengono impiantati, con estensivo campionamento del lobo frontale, SMA, M1 ed S1. Sul DNA estratto da una porzione di tessuto displasico e da DNA estratto da prelievo ematico viene effettuata analisi di array CGH. Il frammento displasico è sottoposto a caratterizzazione immunoistochimica.

A seguito dei dati neuroradiologici ed elettroclinici è stata effettuata una lobectomia frontale estesa sino a comprendere l'elettrodo posto nell'area anteriore della regione pre-motoria. L'istologia ha mostrato una displasia tipo Ib. L'analisi di array CGH ha evidenziato, nel frammento displasico, un mosaicismo somatico nel braccio lungo del cromosoma 1 (duplicazione 1q21.1-q44 contenente gene $AKT3$). L'analisi immunoistochimica ha evidenziato una possibile iperattivazione di questa via di segnale. Al FU (24 mesi), la paziente presenta rare crisi parziali motorie di breve durata, con miglioramento sul piano cognitivo, in assenza di deficit neurologici focali.

Il gene $AKT3$ è stato riportato in pazienti con malformazioni dello sviluppo corticale (sindrome megalencefalia-malformazioni capillari, megalencefalia-polimicrogiria-polidattilia-idrocefalo, emimegalencefalia). Il nostro caso contribuisce ad ampliare lo spettro fenotipico delle malformazioni associate a tale gene e pone le basi per ulteriori indagini in ambito genetico in pazienti con malformazioni cerebrali.

Peculiare quadro clinico-neurofisiologico in due pazienti con encefalopatia epilettica severa legata a mutazione SCN8A

E. Gardella, M. Nikanorova✕, B. Jepsen✕, J. Larsen#, H. Hjalgrim#, S. Beniczky*, R. Steensbjerre Møller#*

**Dip. di fisiologia clinica*

✕Dip. di neuropsichiatria infantile

*#Dip. di genetica clinica Danish Epilepsy Center "Filadelfia"
Dianalund, Denmark*

Le encefalopatie epilettiche (EE) sono disturbi eterogenei accomunati dal fatto che l'epilessia giochi un ruolo cardine nell'instaurarsi di una disfunzione cerebrale progressiva. Non tutte le EE sono riconducibili a cause note, nonostante i recenti notevoli progressi diagnostici in questo senso in particolare in campo genetico. Ai fini della loro classificazione ed e di un inquadramento diagnostico eziologico, risulta particolarmente importante la definizione clinico-neurofisiologica. Descriviamo il caso di due bimbe affette da severa encefalopatia epilettica, con peculiari caratteristiche neurologiche-neurofisiologiche, associata mutazione del canale del sodio recentemente descritta (SCN8A).

Le bimbe sono affette da severa encefalopatia ed epilessia farmaco-resistente, ad esordio precoce ed andamento severo. Sono state estensivamente sottoposte a studio clinico, neurofisiologico inclusivo di video-EEG in veglia e sonno, ed a studio genetico.

La prima bimba di circa 4 anni seguita presso il nostro centro dall'età di 22 mesi. Il suo esordio di epilessia risale all'età di 2 mesi, con crisi focali prolungate (3-5 min) e frequente secondaria generalizzazione. La seconda paziente era seguita presso il nostro centro dall'età di 13 mesi; ha presentato la prima crisi TC a 5 mesi di vita, in concomitanza con un episodio afebrile di gastroenterite e successivamente ha presentato crisi focali prolungate (2-3 minuti) con incantamento cianosi e sintomi vegetativi o crisi toniche asimmetriche, infrequentemente seguite da secondaria generalizzazione. La bimba è deceduta per SUDEP all'età di 3 anni. Entrambe le bimbe, in concomitanza con l'esordio di epilessia, hanno presentato una iniziale stagnazione dello sviluppo psicomotorio, seguita da severa regressione, insorgenza di stereotipie e disturbi neurologici progressivi, tra cui modesti sintomi piramidali ed extrapiramidali e severe alterazioni visive centrali. Entrambe presentavano simili caratteristiche EEG, consistenti in un progressivo rallentamento della elettrogenesi, con anomalie prevalenti nelle regioni temporo-occipitali costituiti da attività delta e beta subcontinue e punte bilaterali indipendenti.

Riportiamo le caratteristiche elettrocliniche di due bimbe con encefalopatia epilettica (EE) associata a mutazione SCN8A. Nonostante sia stato recentemente descritto un ampio spettro di condizioni epilettologiche associate a mutazione del SCN8A (Larsen et al., in press), le pazienti da noi osservate presentano caratteristiche clinico-neurofisiologiche estremamente simili e peculiari, in particolare per la presenza di alterazioni visive centrali di un principale focolaio epilettogeno temporo-occipitale.

Studio clinico e genetico di una famiglia con encefalopatia epilettica, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio ed anomalie scheletriche

T. Pisano¹, C. Marini¹, A. Suls², S. Weckhuysen² e EuroEpinomics consortium, R. Guerrini¹

¹*Clinica di Neurologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze*

²*University of Antwerp – CDE, Antwerp Belgium*

Presentiamo lo studio clinico e genetico di una famiglia non consanguinea con encefalopatia epilettica ad esordio precoce (EOEE) ed anomalie ossee.

La famiglia è stata studiata mediante valutazioni cliniche, monitoraggi video-EEG-poligrafici e radiografie ossee. Lo studio genetico, è stato eseguito mediante sequenziamento dell' esoma dei 2 fratelli affetti e dei genitori sani.

I due fratelli affetti sono un maschio di 5 anni e una femmina di 2 anni. Sin dalla nascita è emersa una artrogriposi alle mani e ai piedi e dall'età di 3 mesi un quadro EOEE e ritardo psicomotorio. Le crisi sono caratterizzate da spasmi con suppression-burst nel maschio con aspetto simil-Ohthara e da crisi toniche vibratorie, spasmi e crisi focali nella femmina. Entrambi hanno un ritardo psicomotorio severo e una complessa malformazione vertebrale: artrogriposi e difetti scheletrici aggiuntivi. Il maschio inoltre presenta un disturbo del movimento di tipo distonico-discinetico che non è presente nella femmina.

La durata del follow-up è di 5 anni per il maschio e di 2 anni per la femmina.

Il pedigree suggerisce una ereditarietà autosomica recessiva. Il sequenziamento esomico ha mostrato la presenza di numerose varianti tra cui una, in un gene di particolare interesse per il fenotipo clinico, con una eterozigosi composta nei 2 fratelli. Tale gene candidato, di cui esiste un unico report in letteratura, sarebbe responsabile del quadro clinico neurologico e delle anomalie scheletriche.

Caratteristiche cliniche aggiuntive, comprese le anomalie scheletriche, al quadro di EOEE devono essere considerate nella programmazione dello studio genetico appropriato.

Ricorrenza familiare di Epilessia Rolandica ed Epilessia Mioclonica Giovanile

S. Panunzi, M. Matricardi, A. Mittica, L. Di Mauro, M. Brinciotti

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

La predisposizione genetica rappresenta un fattore eziologico determinante nelle Epilessie Idiopatiche. Un collegamento significativo con la regione 15q14 è stato segnalato sia per l'Epilessia Mioclonica Giovanile (EMG) che per il tratto EEG delle “punte centro-temporali” dell'Epilessia Rolandica (ER), ma questa osservazione non è stata confermata da altri studi. Obiettivo del presente lavoro è segnalare una famiglia con due figli affetti rispettivamente da ER ed EMG.

La segregazione del fenotipo è stata analizzata mediante la raccolta dell'albero genealogico. Per la diagnosi sono stati utilizzati i dati clinico-anamnestici e registrazioni Video-EEG digitali a 21 canali, ripetute nel tempo, sia in condizioni di veglia che di sonno.

Sia il probando (maschio di 14,10 anni) che la sorella (17,6 anni) presentano uno sviluppo psicomotorio adeguato, con esame obiettivo generale e neurologico nella norma. Il bambino all'età di 6,3 anni ha iniziato a presentare crisi emi-buccali con scialorrea ed afasia al risveglio con anomalie EEG di tipo rolandico, accentuate dal sonno. RMN nella norma. Per l'alta frequenza delle crisi, tendenza alla generalizzazione e l'insorgenza di interferenze negative sull'apprendimento, è stato introdotto VPA con remissione delle manifestazioni; attualmente la terapia è stata sospesa e permane remissione stabile. La sorella, all'età di 13,6 anni, ha iniziato a manifestare mioclonie agli arti, prevalenti al mattino, accentuate dalla TV, e una crisi t-c generalizzata. Il suo EEG mostrava punte, polipunte, complessi PO e PP-O a 4-5 Hz, generalizzati o prevalenti nelle regioni occipitali, accentuati dall'iperpnea e dalla SLI, oltre a punte nelle regioni centrali, asincrone, più evidenti in sonno. Completa remissione clinica e normalizzazione EEG dopo l'introduzione di VPA. Il padre (57 anni) ha recentemente presentato episodi di diplopia di pochi secondi, tuttora in fase di accertamento diagnostico. La madre (47 anni) risulta sana.

La coesistenza di ER ed EMG nella famiglia presentata sostiene l'ipotesi di un rapporto genetico tra le due forme di Epilessia Idiopatica ad espressività età-dipendente.

Sindrome di Allan-Herndon-Dudley ed epilessia: descrizione clinico-EEGrafica di un caso

E. Pavlidis^o, M. Nikanorova^o, P. Gellert^o, R. Steensbjerre Møller^o, S. Beniczky^o, G. Rubboli^o, E. Gardella^o*

** U.O. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma, Parma*

^o Danish Epilepsy Center "Filadelfia", Dianalund, Danimarca

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley (AHDS) è una forma di ritardo mentale legato al cromosoma X, causata da mutazioni del gene MCT8 (SLC16A2), codificante un trasportatore dell'ormone tiroideo particolarmente importante a livello del sistema nervoso centrale. La sindrome si caratterizza dal punto di vista endocrinologico per un peculiare profilo della funzione tiroidea. Clinicamente si manifesta precocemente con un severo ritardo psicomotorio, marcata ipotonia, quadriplesia spastica, movimenti distonici, assenza di linguaggio/disartria. Sebbene le crisi epilettiche siano riportate associate a questa sindrome, scarso interesse è stato posto su questo aspetto; riportiamo le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche di un paziente affetto da AHDS.

Descriviamo il caso di un bambino di 5 anni, con diagnosi di AHDS dall'età di 5 mesi, affetto da grave ritardo mentale, ipotonia assiale con scarso controllo del capo e susseguente difficoltà alla deglutizione, iperestensione spastica degli arti; possibilità di mobilitazione passiva delle articolazioni; basso peso. Il bambino presentava inoltre difficoltà all'addormentamento, recente decremento della nutrizione e ricorrenti episodi infettivi delle vie aeree superiori. A partire dai 4 anni di età ha presentato crisi epilettiche a diversa semeiologia (perdita del contatto, spasmi, crisi toniche). È stato trattato con diversi farmaci in mono- e poli-terapia (VPA, LEV, CLB, TPM), senza raggiungere il controllo delle crisi.

Al momento della nostra osservazione il bimbo presentava crisi toniche pluriquotidiane, di breve durata, più frequentemente ad esordio 30-45 minuti dopo l'inizio del sonno, nonostante una politerapia con LEV, CLB e TPM. Durante il ricovero la terapia anticomiziale è stata modificata con introduzione di RFM e graduale sospensione degli altri farmaci, ad eccezione del TPM, con netto miglioramento nel controllo delle crisi (follow-up: 2 mesi). Il tracciato EEG intercritico ha evidenziato un rallentamento globale della attività di fondo, attività lente subcontinue bifronto-temporali con alternante prevalenza di lato, che talora si organizzavano in burst diffusi ed anomalie epilettiformi a tipo di punta lenta ampia multifocali, prevalenti in sede temporo-centrale bilaterale; nelle fasi di sonnolenza si osservavano burst di attività delta diffusa associata a brevi treni di polipunte rapide. Non è stato possibile registrare episodi critici.

Nonostante il noto coinvolgimento del sistema nervoso centrale nella ADHS, un solo caso clinico in letteratura fornisce una descrizione del quadro epilettologico associato (Boccone et al, 2010). Risultano dunque scarsamente conosciute la prevalenza e le caratteristiche elettrocliniche dell'epilessia in tali soggetti. Il nostro paziente, così come il paziente precedentemente descritto, presenta una severa encefalopatia associata ad epilessia farmaco-resistente con crisi polimorfe. Nel caso che descriviamo le crisi epilettiche sono prevalentemente di tipo tonico ed in relazione al sonno, ed hanno presentato una iniziale risposta positiva all'introduzione di RFM in add-on al TPM. Il quadro EEG evidenzia un rallentamento globale dell'elettrogenesi associato ad anomalie epilettiformi multifocali, con prevalente localizzazione temporo-centrale. In conclusione, la ADHS è caratterizzata da un quadro neurologico complesso, con encefalopatia e disturbi piramidali ed extrapiramidali, che si possono associare a una epilessia multifocale farmaco-resistente. Ulteriori studi sono necessari per meglio definire le caratteristiche dell'epilessia in tali pazienti.

Un caso di encefalopatia epilettica e disturbi psichiatrici associato a microdelezione del cromosoma 3q29

C. Leta, F. Bisulli, L. Licchetta, G. Mainieri, C. Stipa, I. Trippi, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

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

Descriviamo il caso di una paziente di 22 anni con encefalopatia epilettica, delezione a livello della regione q29 del cromosoma 3 e familiarità per epilessia e disturbi psichiatrici.

Familiarità per epilessia e disturbi psichiatrici nel ramo materno. La paziente è nata a termine da parto naturale indotto farmacologicamente. Mancina. Fin da subito si è evidenziato un ritardo nello sviluppo psico-motorio. A 3 anni un singolo episodio di convulsione febbrile. Dai 5 anni le insegnanti riferiscono comportamento iperattivo, antisociale, eloquio povero e scarsamente comprensibile. A 13 anni, ha iniziato a presentare crisi in veglia con differente semeiologia: tipo 1) perdita di coscienza e irrigidimento del tronco con flessione degli arti superiori, estensione del capo all'indietro e "scosse" bilaterali simmetriche agli arti superiori Frequenza pluriannuale; tipo 2) mioclonie palpebrali o movimento delle prime dita delle mani come "a contare i soldi" associati ad perdita di contatto della durata di alcuni minuti, strettamente correlati alla esposizione a stimoli luminosi Frequenza anche pluriquotidiana. Contestualmente all'esordio delle crisi si è verificata una regressione delle abilità acquisite ed un peggioramento dei disturbi comportamentali con atteggiamenti autolesivi e di aggressività. Dai 15 anni comparsa di episodi notturni prolungati della durata di 2-3 ore in cui si alternavano "scosse" massive con arresto del contatto a periodi di agitazione e aggressività. All'ingresso in reparto la paziente assumeva zonisamide 100 mg/die, topiramato 100 mg/die, carbamazepina 800 mg/die.

L'EON mostrava: dismorfismi facciali; ROT vivaci agli AAI; stazione eretta e marcia possibile solo su base allargata; grave ritardo mentale. EEG: risposta fotoconvulsiva alla SLI associata a mioclonie al viso e agli arti superiori. La TC encefalo mostrava un dubbio aspetto dismorfo del verme cerebellare. La ricerca di mutazioni nei geni SCL2A1, PCDH19, FRAXA, FRAXE è risultata negativa così come la biopsia di cute e muscolare. Il CGH Array ha evidenziato una perdita del numero di copie di sequenze del DNA di una regione di circa 1.65 Mb compresa tra i nucleotidi 195740357 e 197395697 a livello della regione q29 del cromosoma 3.

La delezione evidenziata con il CGH array coinvolge la regione associata alla sindrome da microdelezione 3q29, tipicamente associata a ritardo mentale e disturbi psichiatrici. In letteratura non è descritta l'associazione con epilessia. Proponiamo questo caso per discutere il ruolo patogeno di tale mutazione nella nostra paziente e per avere suggerimenti su come proseguire l'iter diagnostico e terapeutico.

*Epilessia generalizzata e deficit cognitivo in paziente con Sindrome iperinsulinismo-iperammoniemia determinata da mutazione del gene *GLUD1**

G. Monti, G. Giovannini, L. Mirandola, S. Meletti

Dipartimento di scienze biomediche, metabolismo e Neuroscienze, Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile, Modena

La Sindrome iperinsulinismo-iperammoniemia (HHS) è una rara causa di iperinsulinismo congenito ed è identificata per l'associazione con iperammoniemia. È una sindrome geneticamente determinata dovuta ad una mutazione missenso del gene *GLUD1* (localizzato nella regione 23.3 del cromosoma 10q) che codifica per la GDH (glutammato deidrogenasi) che risulta essere iperattiva. Può essere una mutazione de novo o trasmessa in modalità autosomica dominante. Nei rari casi di letteratura è riportata un'elevata percentuale di epilessia, in particolare di epilessia con "assenze" atipiche e mioclonie non correlata alle crisi ipoglicemiche, e ritardo mentale di vario grado con turbe del comportamento. La terapia varia da diazossido a dieta leucino-priva alla pancreatectomia parziale.

Presentiamo il caso di un ragazzo di 27 anni con crisi epilettiche ad esordio all'età di 8 mesi in concomitanza con lo svezzamento. Riscontrata ipoglicemia severa. In seguito nell'infanzia, comparivano crisi di assenza atipiche con mioclonie palpebrali, trattate con vari farmaci antiepilettici. Nell'età adulta sono presenti sporadiche crisi convulsive. Gli EEG mostravano anomalie parossistiche a tipo PO diffuse, talora bisincrone nelle derivazioni frontali. In associazione alla presenza di crisi epilettiche il paziente ha sviluppato un progressivo deficit cognitivo con turbe del comportamento che ne limitano l'autonomia. L'Esame obiettivo neurologico non rileva deficit focali eccetto iperreflessia. Le RM encefalo eseguite nel 2006 e nel 2013 mostrano una iperintensità dei globi pallidi e un "rigonfiamento" del giro del cingolo bilateralmente.

Dopo essere state escluse altre possibili cause di ipoglicemia persistente all'età di 11 anni è stata posta diagnosi enzimatica e genetica di Sindrome iperinsulinismo-iperammoniemia.

Questa rara sindrome metabolica risulta in un fenotipo di epilessia "generalizzata" con ritardo mentale che non pare essere correlabile alle disfunzioni metaboliche conseguenti alle crisi ipoglicemiche, ma più strettamente alla alterazione dell'equilibrio neuronale tra glutammato e GABA. Sono interessanti le similitudini fenotipiche con i quadri di epilessia più comuni e noti osservati in pazienti con deficit di GLUT-1.



AULA MAGNA

17:35 – 18:50 Controversie in Epilettologia: età evolutiva-1

Coordinatori: *S. Casellato – N. Specchio*

17:35

Un caso di epilessia parziale criptogenetica

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

17:53

Crisi scatenate da sforzo prolungato in condizioni di temperatura ambientale elevata: un caso di difficile interpretazione

A. Gagliardi, M.M. Mancardi, G. Prato, S. Janis, L. Sciarretta, A. Smeraldi, M.G. Baglietto (Genova)

18:11

Crisi epilettiche come esordio di encefalite da Ac anti NMDAR

E. Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi (Ancona)

18:29

Presentazione atipica di encefalite da anticorpi anti-NMDA-R in età pediatrica

R. Mandarano, R. Solazzi, A. Danieli, E. Fiorini, E. Fontana, B. Dalla Bernardina, G. Cantalupo (Verona)

Un caso di epilessia parziale criptogenetica

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

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

**Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile
A.S.O. OIRM - S. Anna Torino Università degli Studi di Torino*

Si presenta il caso clinico di un bambino di 5 anni con epilessia parziale criptogenetica caratterizzata da crisi parziali sensomotorie all'arto superiore di destra con quadro postcritico di emiparesi destra.

Discussione dell'iter diagnostico e delle scelte terapeutiche

APR muta. A 5 anni, in apparente benessere, esordio di crisi epilettiche parziali sensomotorie all'emilato di destra della durata da pochi secondi a un minuto, seguite da deficit funzionale dell'arto superiore di destra, senza perdita di contatto. Gli episodi da sporadici sono divenuti nell'arco di circa 10 giorni pluriquotidiani e si presentavano sia in veglia che in sonno. Soggettivamente il bambino avvertiva occasionalmente disestesie alla mano destra con o senza successivo rigidità, distonia della mano destra seguita da clonie. All'ingresso presso OIRM il bambino si presentava in condizioni generali buone, con esame obiettivo negativo ad eccezione di un modesto risparmio dell'arto superiore destro. Durante la degenza, nonostante il completo controllo delle crisi si è mantenuto in modo persistente e sempre più marcato un quadro di emiparesi destra con possibili componenti di emiagnosia e disprassia motoria della mano destra. TC cerebrale nella norma, RM encefalo con mdc e Angio RM nella norma. Instaurata terapia con acido valproico senza beneficio. Sono stati effettuati EEG con iniziale presenza di anomalie epilettiformi FC a sinistra e progressiva comparsa nel corso di pochi giorni di stato di male focale frontocentrale sinistro. Eseguita rachicentesi per approfondimenti autoimmunitari. Sul liquor riscontro di incremento dell'IgG index. È stata impostata terapia con carbamazepina, con iniziale rapido controllo totale delle crisi, integrata nei giorni successivi, sulla base del dato clinico di persistenza della disprassia e dell'emiparesi e strumentale di stato di male focale con Clonazepam, Prednisone e graduale decremento del Valproato. Si assisteva a progressiva regressione del deficit dell'arto superiore di destra e miglioramento EEGrafico nell'arco di circa 7-10 giorni. Attualmente in terapia con Carbamazepina e Clonazepam con persistente buon controllo clinico. Gli ultimi controlli EEG mostrano la persistenza di PO di bassa ampiezza focali sulle derivazioni centro parietali di sinistra, attivate dal sonno.

Il quadro clinico ed EEGrafico del paziente sembrano suggestivi di possibile malformazione corticale focale in area centrale destra. Tuttavia il progressivo deficit motorio e disprassico dell'AS destro, in particolare della mano, sotteso ad uno stato di male focale con sintomo negativo, hanno indotto a tenere in considerazione anche altre ipotesi diagnostiche in particolare di tipo autoimmunitario.

Si discutono l'approccio diagnostico e le scelte terapeutiche, confrontando i dati della letteratura al riguardo.

Crisi scatenate da sforzo prolungato in condizioni di temperatura ambientale elevata: un caso di difficile interpretazione

A. Gagliardi¹, M.M. Mancardi¹, G. Prato¹, S. Janis¹, L. Sciarretta¹, A. Smeraldi², M.G. Baglietto¹

¹Centro Epilessie Infantili, Unità Operativa di Neuropsichiatria infantile, Istituto G. Gaslini, Genova

²U.O. Cardiologia, Istituto G. Gaslini, Genova

Descriviamo il caso di un paziente di 9 anni e 11 mesi con diagnosi di febbre periodica con stomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) che, all'età di 5 anni ha presentato episodi di improvvisa cefalea frontale con sudorazione, pallore e conati di vomito, seguiti da sopore e ipotermia, della durata di 2-3 ore, scatenati ad intensa attività di gioco a temperatura ambientale alta, a frequenza variabile ad andamento stagionale; inoltre, presenti episodi in sonno caratterizzati da emissione di suono gutturale, assunzione posizione seduta, fissità oculare, aresponsività, della durata di circa 1 minuto.

Sono stati utilizzati: video-EEG, EEG dinamico 24 h, EEG dinamico sotto sforzo con cicloergometro, VCN, ECG, neuroimaging (RM, angio-RM, RM con dinamica liquorale), esami ematochimici, indagini genetiche, test psicologici (Goodenough, Bender Gestalt Test, Masc, Wisc-III).

Il paziente è stato studiato con EEG dinamico 24 h: durante un'attività motoria prolungata a medio e massimo sforzo per un tempo totale di 40 minuti, con rilievo di brevi scariche parossistiche, costituite da PO di ampio voltaggio e morfologia irregolare e atipica, di 1-1,5 sec; in sonnolenza/addormentamento anomalie parossistiche in scariche bilaterali e diffuse. A distanza di 8 mesi è stata eseguita prova da sforzo con ECG ed EEG combinati, con riscontro ECG di adeguato incremento cronotropo e assenza di aritmie da sforzo, non registrati parossismi all'EEG.

Al neuroimaging riscontro di displasia corticale in sede temporale sinistra (giro fusiforme) e malrotazione dell'ippocampo omolaterale. Le indagini genetiche effettuate in passato per le PFAP risultano negative (MEFV, TNFRS1A); segnalato polimorfismo in eterozigosi per il gene MVK. Il livello intellettuale risulta nella norma, con discrepanza a discapito delle performance (WISC III: QIT 120).

Tentativi terapeutici con acido valproico, topiramato e oxcarbazepina in monoterapia con beneficio solo temporaneo. Persistono episodi critici anche in assenza di elementi scatenanti, in fase di riduzione/sospensione della terapia, a frequenza plurimensile.

Si discute il ruolo patogenetico della malformazione cerebrale di un'eventuale ipotesi patogenetica.

Crisi epilettiche come esordio di encefalite da Ac anti NMDAr

E. Cesaroni, S. Cappanera, N. Zamponi

*Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia infantile - UO NPI
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti - Ancona*

Negli ultimi anni si stanno identificando con frequenza sempre maggiore patologie autoimmuni legate ad anticorpi anti proteine della superficie cellulare del neurone. Dalmau et al nel 2007 sono stati i primi a riconoscere l'encefalite anti NMDAr (recettore N-Methyl-d-aspartato) come causa di encefalite limbica autimmuna e paraneoplastica in giovani donne. Da allora sono stati descritti anche casi con esordio in età pediatrica con particolare attenzione, da parte degli Autori, alle difficoltà nell'iter diagnostico e nell'approccio terapeutico.

Noi descriviamo un caso di encefalite autoimmune da ac anti NMDAr in una bambina di 4 aa ½ arrivata alla osservazione clinica per crisi epilettiche focali subentranti e disturbo del sensorio.

All'età di 4 aa ½ una bambina di origine Nigeriana, in pieno benessere, ha presentato una serie di episodi critici ad esordio parziale secondariamente generalizzato associati a progressivo decadimento delle condizioni cliniche che, nell'arco di 2 settimane, ha condotto a un quadro clinico caratterizzato da alterazione del ritmo sonno-veglia, perdita delle funzioni simboliche, incoercibile agitazione psicomotoria, discinesie parossistiche continue e sporadiche crisi epilettiche. Nel decorso è comparsa temperatura febbrile non responsiva a trattamenti antibiotici ed antivirali. L'esame del LCS mostrava modica pleiocitosi, esame colturale negativo per infezioni batteriche ed estensive indagini virologiche anch'esse negative. Si evidenziava invece positività degli indici liquorali di alterata barriera ematoencefalica con segni di produzione intratecale di IgG (positività di Indice di Tourtellotte, indice di Link e bande oligoclonali). Alle neuro indagini si evidenziava, nella sola sequenza Flair, una sfumata area di incrementato segnale cortico-subcorticale alla convessità frontale sinistra in assenza di potenziamenti encefalo-meningei dopo mdc ev. Ai controlli successivi lieve diffusa accentuazione degli spazi liquorali e del sistema ventricolare sovratentoriale.

Ripetuti monitoraggi Video EEG hanno mostrato la presenza di attività lenta monomorfa, diffusa con rare anomalie epilettiformi ed un solo episodio critico registrato.

Le indagini sierologiche e liquorali eseguite nel sospetto di encefalite subacuta ad origine autoimmune (ac anti GAD, ac anti GLU3, ac anti VGKC, ac anti NMDAr) hanno mostrato la positività per ac diretti contro il recettore N-metil-D-aspartato nel siero e nel liquido cerebrospinale. Si è evidenziato inoltre un aumento degli anticorpi anti GLU3 solo su siero.

L'approccio terapeutico si è avvalso di terapia corticosteroidica, Ig ev, plasmferesi (5 cicli) senza apprezzabile risultato clinico (solo modica riduzione dell'agitazione psicomotoria e delle discinesie, senza recupero di funzioni simboliche) a distanza di 2 mesi dall'esordio.

Pertanto la paziente è in procinto di iniziare trattamento con immunosoppressori (ciclofosfamida e/o Rituximab).

Vengono discussi gli aspetti clinici ed elettroencefalografici, i risultati delle neuroimmagini e le strategie terapeutiche adottate e da adottare per questa grave forma di encefalite.

Presentazione atipica di encefalite da anticorpi anti-NMDA-R in età pediatrica

R. Mandarano, R. Solazzi, A. Danieli, E. Fiorini, E. Fontana, B. Dalla Bernardina, G. Cantalupo

U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, Policlinico "G.B. Rossi" Verona

La multiforme presentazione clinica delle encefaliti autoimmuni rappresenta un ostacolo per un precoce inquadramento diagnostico. Descriviamo una peculiare presentazione elettroclinica in un soggetto in età pediatrica.

Una bambina di 3aa e 7m, priva di antecedenti familiari o personali di rilievo, presenta in benessere una crisi epilettica prolungata (40') che ha richiesto sedazione e intubazione, caratterizzata da limitazione dello stato di coscienza, automatismi oro-alimentari, manifestazioni autonome (tachicardia, iperpernea e vomito ripetuto), clonie dell'AS dx e deviazione omolaterale dello sguardo. Allo svezzamento dalla sedazione risultano normali l'EON e la TC encefalo. L'EEG mostra rare sequenze di attività lenta posteriore. A distanza di una settimana, la paziente presenta un episodio analogo al precedente. *A posteriori* viene riferito il ricorrere di episodi della durata di minuti/ore di *neglect* dell'arto superiore destro, occorsi nella settimana precedente la seconda crisi. La RM encefalo risulta negativa. Durante il ricovero l'EEG mostra una chiara asimmetria con presenza di attività subcontinua delta-theta, frammista ad elementi di punta, sulle regioni temporo-parietali di sinistra e si osservano saltuarie discinesie a carico dell'AS dx. L'utilizzo di CLB e CBZ determinano una parziale risposta clinica ed EEG, tuttavia si assiste alla comparsa di fenomeni inibitori all'emisoma destro, che recedono con la sostituzione di CBZ con VPA. Non si osservano più episodi critici, ad eccezione di due eventi in fase di titolazione del VPA. Successivamente persiste attività lenta focale all'EEG e compaiono disturbi del movimento, del linguaggio, dell'umore e allucinazioni visive complesse. Viene pertanto sospettata una encefalite autoimmune, per cui si esegue ricerca di autoanticorpi e si inizia terapia steroidea.

In seguito al rilievo di anticorpi anti-NMDA-R su siero, si associa infusione di IG e.v. alla terapia steroidea con netto miglioramento del quadro elettro-clinico. La RM encefalo di controllo si conferma negativa; l'ecografia addominale non ha messo in evidenza lesioni riferibili a teratoma ovarico.

Intendiamo sottolineare la possibile presentazione, almeno iniziale, di una encefalite da anticorpi anti-NMDA-R esclusivamente con crisi epilettiche prolungate a semeiologia vegetativa e la comparsa di fenomeni inibitori focali facilitati da CBZ, analogamente a quanto avviene in epilessie idiopatiche dell'infanzia. Inoltre, segnaliamo la particolare presentazione di episodi ricorrenti di *neglect*, che a nostra conoscenza non è mai stata riportata in queste forme. Infine sollecitiamo la discussione sulle possibili modalità di follow-up oncologico in pazienti pediatrici.



Venerdì 31 gennaio

AULA MAGNA

08:30 – 09:30 Controversie in Epilettologia: età evolutiva-2

Coordinatori: *S. Casellato – N. Specchio*

08:30

Encefalopatia epilettica ad esordio precoce: quali ipotesi diagnostiche?

M.C. Pera, C. Baldassari, S. Masnada, G. Randazzo, P. Veggiotti (Pavia)

08:48

31 mesi - stato di male focale protratto e iperpiressia: una condizione relativamente frequente associata con un pattern eeg critico inabituale

R. Vergaro, I. Focchi, C. Parazzini, F. Formica, M. Mastrangelo (Bologna, Bosisio Parini, Milano)

09:06

Epilessia focale e disturbo del movimento parossistico: quali possibili ipotesi diagnostiche?

V. Di Pisa, V. Marchiani, D.M. Cordelli, A. Parmeggiani, E. Franzoni (Bologna)

Encefalopatia epilettica ad esordio precoce: quali ipotesi diagnostiche?

M.C. Pera, C. Baldassari, S. Masnada, G. Randazzo, P. Veggiotti

Unità di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale “C. Mondino”, Pavia

Descriviamo il caso di un paziente di 20 mesi giunto alla nostra osservazione all'età di 6 mesi per convulsioni febbrili semplici. Familiarità positiva per convulsioni dell'infanzia non meglio specificate in linea materna; perinatalità negativa.

A 5 mesi in pieno benessere presenta due episodi tonico-clonici generalizzati per cui effettua in altra sede RMN encefalo ed EEG risultati nella norma; viene comunque iniziata terapia con Fenobarbitale.

Per il presentarsi di episodi in corso di ipertermia giunge alla nostra osservazione: l'esame neurologico, il quoziente di sviluppo (GQ 103 Griffiths) e il tracciato EEG risultano nella norma. Alla luce di tali riscontri e della nota familiarità per convulsioni si ipotizza diagnosi di “convulsioni benigne dell'infanzia” e si inizia graduale sospensione del Fenobarbitale.

A 8 mesi ripresa degli episodi critici con frequenza pluriquotidiana (più di 15/die), sia in veglia sia in sonno, alcuni in corso di modesto rialzo febbrile di tipo generalizzato tonico-clonico, parziale complesso, associati a forte irritabilità, sonnolenza ed ipotonia in fase inter e post-critica. Il tracciato EEG risulta privo di organizzazione e con franche anomalie epilettiformi organizzate in scariche diffuse. Si associa una regressione dello sviluppo psicomotorio (GQ 79 Griffiths) con evidente ipotonia e scarsa reattività anche nell'intercritico. Si eseguono ulteriori accertamenti risultati nella norma (esame liquorale, cariotipo, gene SCN1A, profilo aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, potenziali evocati acustici, visita oculistica ed ortottica, potenziali evocati visivi).

Si introducono diversi trattamenti antiepilettici senza mai ottenere il completo controllo delle crisi.

Si presenterà l'evoluzione clinica e gli esami strumentali eseguiti, per discutere, nell'ambito di un'encefalopatia epilettica ad esordio precoce, le ipotesi patogenetiche, terapeutiche e le correlazioni con i reperti neuroradiologici per arrivare ad una possibile diagnosi.

31 mesi - stato di male focale protratto e iperpiressia: una condizione relativamente frequente associata con un pattern eeg critico inabituale

R. Vergaro*, I. Fiocchi^o, C. Parazzini[^], F. Formica[”], M. Mastrangelo^o

**Neuropsichiatria Inf Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

[”]*Neuropsichiatria Inf ICCS E. Medea, Bosisio Parini*

^o*Neurologia Pediatrica e Neuroradiologia, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano*

Lo stato di male (SdM) refrattario associato ad un episodio febbrile, in assenza di un identificabile agente patogeno è raramente descritto in letteratura. La registrazione EEG critica permette in alcune occasioni di definire la condizione sul piano eziopatogenetico e diagnostico diventando strumento irrinunciabile nella gestione del paziente “acuto”.

Maschio, 2 anni 7 mesi, unicogenito di genitori sani non consanguinei. Non familiarità per epilessia. Storia pre-perinatale muta; regolare sviluppo psicomotorio.

In iperpiressia comparsa di parestesie mano sinistra seguite da convulsione emiclonica omolaterale di breve durata, cui segue persistenza di parestesie e astenia AS sinistro per circa 2 ore. Nelle ore successive, sempre in iperpiressia, recrudescenza di crisi focali cloniche AS o emisoma sinistro con frequenza crescente fino al configurarsi di una condizione di SdM focale alla mano sinistra non responsivo a DZP e VPA. Parziale risposta a PB, controllo delle crisi in 5° giornata con PHT e midazolam. All'EEG PO centro-fronto-temporali a destra e onde lente patologiche delta ampie nelle regioni omologhe di sinistra. TC encefalo e rachicentesi (analisi citochimica e virologica) negative. La RM encefalo evidenzia in 4° giornata lesioni su base infettivo/inflammatoria a sede talamica destra e della corteccia nella regione centrale destra, per cui intrapresa terapia steroidea. All'EON emiparesi sinistra con maggiore interessamento del braccio, con componente distonica, irritabilità, scarsa interazione. L'evoluzione EEG documenta un focolaio fronto-centrale destro prevalente con attività lenta delta evidente anche a sinistra. Il follow-up radiologico evidenzia modificazioni in senso necrotico-emorragico in assenza di patologia cardioembolica. A tre mesi dallo SdM: assenza di crisi e riduzione dell'emisindrome sinistra con deciso miglioramento delle condizioni generali.

L'insieme dei dati suggerisce una genesi infiammatoria. Il meccanismo patogenetico sembra quello di una sindrome HH (emicconvulsioni/emiplegia); l'evoluzione favorevole sembra escludere una condizione FIRES; il pattern EEG critico iniziale può suggerire una condizione di epilessia parziale continua (con ipotesi iniziale POLG1). Il caso viene presentato per la discussione delle ipotesi diagnostiche in funzione dei differenti momenti dell'evoluzione.

Epilessia focale e disturbo del movimento parossistico: quali possibili ipotesi diagnostiche?

V. Di Pisa, V. Marchiani, D.M. Cordelli, A. Parmeggiani, E. Franzoni

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

Il caso clinico che si vorrebbe presentare è una bambina di 20 mesi con familiarità positiva per convulsioni febbrili nel padre e storia pre-peri e post-natale negativa. Esordio all'età di 2 mesi di vita di epilessia focale con crisi prolungate tipo stato di male con e senza febbre. Gli episodi sono caratterizzati da alterazione del contatto, deviazione del capo e dello sguardo, a destra o a sinistra, con clonie unilaterali o generalizzate. Dai 5 mesi di vita, inoltre compaiono discinesie parossistiche agli arti e al capo (orolinguali e orbicolare dell'occhio), della durata fino ad alcune ore, con una frequenza variabile (da pluriquotidiane a plurisettimanali), prive di correlato EEG. Verso i 13 mesi ha presentato un episodio in corso di iperpiressia, caratterizzato da stato di aresponsività ed agitazione psicomotoria con correlato EEG di onde lente monomorfe di alto voltaggio a prevalenza temporo-centrale, non responsivo a Midazolam e Fenitoina, controllato da Fenobarbitale. Dai 19 mesi si assiste ad un peggioramento delle discinesie che rimangono parossistiche, e sembrano favorite dalla stanchezza e dal digiuno, mentre le crisi focali, in un primo momento plurimensili, dai 15 mesi sembrano essere controllate. Attualmente in terapia con Fenobarbital ed Etosuccimide. Lo sviluppo cognitivo allo stato attuale è regolare. EON: disturbo dell'equilibrio e della deambulazione, con tendenza all'esauribilità.

La RM encefalo è nella norma; il cariotipo, le analisi molecolari per il gene SCN1A e SLC2A1 sono negative. Eseguita rachicentesi: biochimico e acido lattico nella norma. L'EEG intercritico è privo di anomalie.

Del caso siamo in possesso di tutta la documentazione video EEG anche durante le crisi epilettiche e degli eventi parossistici con disturbo del movimento e delle immagini di RM cerebrale.

AULA MAGNA

09:30 – 10:42 **Controversie in Epilettologia: età adulta-1**

Coordinatori: *A.T. Giallonardo – F. Pisani*

- 09:30 **Crisi epilettiche versus crisi ipoglicemiche: l'importanza di una diagnosi precoce**
C. Bedetti, S. Siliquini, C. Marando, C. Costa, P. Calabresi (Perugia)
- 09:48 **Stato di male ricorrente refrattario ad esordio tardivo ed esito infausto da displasia corticale focale tipo IC. Descrizione di un caso**
M.A. Bellavia, E. Ferlazzo, V. Cianci, S. Gasparini, M.A. Latella, R. Spreafico, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro, Milano)
- 10:06 **Epilessia parziale continua in un paziente con malattia celiaca**
F. Deleo, G. Didato, C. Antozzi, S. Beretta, R. Mai, C. Frassoni, M. de Curtis, F. Villani (Milano)
- 10:24 **Epilessia parziale continua successiva a stato febbrile a risoluzione spontanea**
A. Morano, J. Fattouch, S. Casciato, L. Lapenta, M. Fanella, M. Albinì, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli IS)
- 10:42 – 11:00 Pausa

AULA MAGNA

11:00 – 12:15 **Controversie in Epilettologia: età adulta-2**

Coordinatori: *A.T. Giallonardo – F. Pisani*

- 11:00 **Insufficienza renale acuta da rhabdomiolisi dopo crisi tonico-cloniche isolate: descrizione di un caso**
E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, M.L. Valentino, R. Liguori, R. Michelucci (Bologna)
- 11:18 **Grappolo di crisi miocloniche in paziente in terapia con olanzapina per allucinazioni uditive**
R. Rizzi, R. Zucco, E. Ghidoni, N. Marcello (Reggio Emilia)
- 11:36 **Inquadramento elettro-clinico di un paziente con familiarità per epilessia mioclonica progressiva**
S. Siliquini, C. Bedetti, C. Marando, C. Costa, P. Calabresi (Perugia)
- 11:56 **Epilessia parziale continua in paziente con leucoencefalopatia multifocale progressiva**
C. Petrelli, G. Carlini, C. Fiori, G. Jorio, N. Foschi, C. Cagnetti, F. Logullo, P. Di Bella, L. Provinciali (Ancona)

Crisi epilettiche versus crisi ipoglicemiche: l'importanza di una diagnosi precoce

C. Bedetti, S. Siliquini, C. Marando, C. Costa, P. Calabresi

S.C. di Clinica Neurologica, Università degli studi di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

Le crisi epilettiche possono essere l'espressione clinica di un disordine metabolico e i tumori neuroendocrini, in special modo, possono rappresentarne la causa. Non è raro che tali neoplasie siano misconosciute e che la presentazione clinica venga interpretata come evento critico o come epilessia farmaco-resistente¹. Presentiamo il caso clinico di un paziente con familiarità per epilessia e con episodi di alterazione dello stato di coscienza.

Paziente di 39 anni, magazziniere (effettua 4 turni notturni a settimana), presenta anamnesi familiare positiva per epilessia. In particolare, il padre ed una sorella sono affetti da epilessia del lobo frontale e una figlia alla quale è stata posta diagnosi, dall'età di 12 anni, di epilessia generalizzata idiopatica. Giunge alla nostra attenzione in merito ad episodi, che di solito si presentano la mattina al risveglio, caratterizzati da automatismi motori (deambulazione afinalistica), eloquio incongruo, della durata di circa due minuti, seguiti da stato confusionale di circa mezz'ora. Si segnala, inoltre, recente assunzione di terapia antiretrovirale, per un mese, con possibile effetto pro-convulsivante.

La Video-EEG standard ha evidenziato anomalie lente, parossistiche, in sede fronto-temporale bilaterale. La RM encefalo con m.d.c. è risultata nella norma e gli esami ematobiochimici, completi di ammoniemia, hanno evidenziato esclusivamente lieve aumento di GOT e gamma-GT.

Durante la degenza il paziente ha presentato, al risveglio, un ulteriore episodio, caratterizzato da automatismi motori stereotipati (alzarsi e sedersi dal letto), eloquio incongruo, della durata di alcuni minuti. In tale occasione la Video-EEG non evidenziava anomalie di chiaro significato patologico e la glicemia era di 21 mg/dl.

Il paziente ha eseguito dosaggio di insulina, peptide C e gastrina risultati elevati. La TC total body ha mostrato una lesione espansiva della coda del pancreas e lesioni epatiche ripetitive multiple.

Il nostro caso evidenzia l'importanza di porre una corretta e precoce diagnosi delle manifestazioni neurologiche di tipo epilettico. In letteratura sono segnalati diversi casi di epilessia farmaco-resistente, in pazienti con successiva diagnosi di insulinoma². Presentiamo il caso per sottolineare l'importanza di considerare la patogenesi metabolica, tipo l'ipoglicemia, come possibile fattore scatenante le crisi epilettiche.

¹ Louda F. et al (2013), "Malignant insulinoma misdiagnosed and treated as epilepsy", *Ann Endocrinol*, 74:53-55

² Blasetti A. et al (2007), "Can Insulinoma cause generalised epilepsy?", *J Pediatric Endocrinol Metab*, 20:837-840

Crespel A. et al (2009), "Insulinoma presenting as pseudo-drug-resistant focal epilepsy", *Rev Neurol (Paris)*, 165:493-495

Stato di male ricorrente refrattario ad esordio tardivo ed esito infausto da displasia corticale focale tipo IC. Descrizione di un caso

M.A. Bellavia,^{1,2} E. Ferlazzo,^{1,2} V. Cianci,¹ S. Gasparini,^{1,2} M.A. Latella,¹ R. Spreafico,³ U. Aguglia^{1,2}

¹*Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melaerino-Morelli, Reggio Calabria*

²*Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro*

³*Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia*

Lo stato di male ricorrente refrattario di nuova insorgenza (“New Onset Refractory Status Epilepticus” o NORSE) rimane spesso senza causa definita. Descriviamo un paziente con NORSE da displasia focale (DCF) tipo IC, deceduto 7 mesi dopo l’esordio.

Uomo di 49 anni giunto alla nostra osservazione nel Giugno 2012 per la comparsa di crisi epilettiche insorte da 2 mesi e caratterizzate da “stato confusionale” di durata variabile da pochi minuti ad ore, seguito da convulsioni generalizzate, a frequenza plurisettimanale. Tali crisi erano refrattarie a differenti combinazioni di farmaci antiepilettici, includenti acido valproico, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, clobazam, clonazepam, topiramato. Ricoverato più volte presso la nostra UO, l’esame neurologico intercritico risultava nella norma. I test neuropsicologici mostravano un deficit delle abilità visuo-costruttive, in assenza di decadimento cognitivo. Venivano eseguite angio-RMN e RMN a 1,5 e 3T che non mostravano anomalie, ad eccezione di una lesione calcifica di 17x7 mm sul versante anteriore della grande falce. Il monitoraggio video-EEG permetteva di registrare ricorrenti stati di male ad origine frontale destra. Un vasto pannello di esami ematochimici (includenti anche ANA, ANCA, ENA, Ab anti-tiroide, anti-VGKC, anti-NMDA, anti-GABA, anti-AMPA1, anti-AMPA2, anti-GAD e anti-glicina) e l’esame del liquor erano normali. Una TC torace mostrava una formazione nodulare escavata, del diametro di circa 17 mm, a sede medio-polmonare posteriore sinistra. Nell’ipotesi di caverna tubercolare, supportata dalla positività dell’esame colturale del lavaggio bronco-alveolare, il paziente iniziava specifica terapia antibiotica. Le crisi epilettiche però, nonostante svariati tentativi con farmaci antiepilettici, persistevano a frequenza invariata e in un’occasione erano seguite da severe manifestazioni psicotiche che determinavano il ricovero del paziente in regime di TSO. Poche settimane dopo il paziente veniva ricoverato per crisi epilettiche subentranti presso altro nosocomio, dove decedeva nel novembre 2012 per arresto cardiorespiratorio in corso di crisi epilettica. L’esame autoptico confermava la presenza di angioma calcifico della grande falce ed evidenziava una DCF tipo IC in entrambe le aree frontali e fronto-mesiali.

Una DCF tipo IC dovrebbe essere considerata nei NORSE con RMN negativa.

Epilessia parziale continua in un paziente con malattia celiaca

F. Deleo, G. Didato, C. Antozzi[^], S. Beretta, R. Mai^{}, C. Frassoni, M. de Curtis, F. Villani*

U.O. di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, [^]U.O. di Neuroimmunologia e malattie neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta” – Milano

^{}Centro di Chirurgia dell'Epilessia “C. Munari”, Ospedale Niguarda – Milano*

L'epilessia parziale continua (EPC) è un fenomeno caratterizzato dalla presenza di mioclonie epilettiche a distribuzione focale che caratteristicamente non presentano marcia “Jacksoniana” e che non tendono ad autolimitarsi. La malattia celiaca è un disordine sistemico immuno-mediato legato all'esposizione al glutine introdotto con la dieta. Si presenta il caso di un paziente con EPC ad esordio adulto a cui abbiamo diagnosticato una malattia celiaca.

Uomo, 58 anni, familiarità positiva per epilessia con crisi convulsive (madre) e per lupus eritematoso sistemico (sorella). Anamnesi fisiologica non significativa. Nella storia pregressa si segnalano: sindrome di Ramsay-Hunt a sinistra all'età di 55 anni e paralisi VII n.c. a destra all'età di 57 anni. Otto mesi dopo quest'ultimo episodio esordiva “tremore” della voce con disartria. Nei due mesi seguenti si rendevano evidenti “scosse” continue a livello del palato molle e della lingua, che in 11 mesi si diffondevano progressivamente a livello dell'emivolto destro, dell'avambraccio e della mano omolaterali. Nel corso di questo periodo sono stati provati PB, CBZ, VPA e LEV senza apprezzabile beneficio. Per tale motivo veniva ricoverato presso la nostra Divisione dove sono stati eseguiti: EEG anomalie lente fronto-centro-temporali sinistre, composte in sonno con anomalie aguzze; la poligrafia muscolare dimostrava ipercinesie facio-brachiali destre continue compatibili con EPC, assenti in sonno. RM encefalo ad alto campo: non lesioni focali, in particolare in area motoria. Rachicentesi diagnostica: modesto aumento delle proteine e delle cellule (linfociti) con IEF negativa. Un esteso pannello auto-anticorpale, virologico e di markers neoplastici su siero che su liquor mostrava come unici reperti patologici la presenza di anticorpi associati a celiachia (anti transglutaminasi, gliadina, ed endomisio, ad alto titolo) e anticorpi anti-tireoglobulina. La diagnosi di malattia celiaca veniva confermata istologicamente con biopsia duodenale. Iniziava pertanto dieta priva dei glutine. La funzionalità tiroidea invece si manteneva normale. Nel sospetto di una patologia di tipo disimmune si iniziava ciclo di plasmaferesi e successivamente ciclo di steroide e.v. ad alte dosi. Tali trattamenti coincidevano con un parziale beneficio sulla EPC documentato poligraficamente, soprattutto a livello dell'emivolto.

L'EPC è una condizione piuttosto rara. Può essere associata a lesioni nella corteccia motoria, malattie disimmuni o infettive del SNC. La celiachia, malattia immuno-mediata, invece, è relativamente frequente con prevalenza di 0.6-1%. Si discuterà la possibile relazione tra EPC e malattia celiaca, e l'indicazione e rilevanza dei trattamenti immunomodulatori intrapresi nel nostro paziente.

Epilessia parziale continua successiva a stato febbrile a risoluzione spontanea

A. Morano¹, J. Fattouch¹, S. Casciato^{1,2}, L. Lapenta¹, M. Fanella¹, M. Albini¹, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico 'Umberto I', Roma

²Istituto 'Neuromed' IRCCS, Pozzilli, Isernia

L'epilessia parziale continua può essere definita come una forma di stato di male convulsivo parziale, ad eziologia variabile (vascolare, infettiva, immunologica etc) con scarsa risposta alla terapia farmacologica. In circa il 15% dei pazienti, la causa resta sconosciuta.

Riportiamo il caso di un paziente di 32 anni, senza alcuna familiarità per epilessia, che in occasione di un episodio febbrile, associato a faringodinia e disforia, ha sviluppato una ipostenia a carico dell'arto superiore sinistro accompagnata da clonie focali. Sebbene il deficit neurologico sia regredito, il paziente ha continuato a presentare mioclonie distali subcontinue all'arto superiore sinistro, ad alta frequenza, prevalentemente in flessione-estensione del carpo e delle dita, con componenti positive e negative, nettamente accentuate dal movimento e dal mantenimento di una postura. Sono stati effettuati esami neurofisiologici, liquorali e di neuroimaging al fine di fornire una definizione sindromica ed etiologica.

Gli esami di video-EEG hanno mostrato la presenza di un'attività theta ritmica monomorfa in sede fronto-centrale destra e al vertice, frammista ad anomalie di significato specifico, verosimilmente correlata alle mioclonie alla mano sinistra. I PESS sono risultati nella norma. Gli esami liquorali, condotti all'esordio dei sintomi e ripetuti dopo circa tre mesi, non hanno fornito dati a sostegno dell'ipotesi infettiva. Lo screening autoanticorpale (ricerca di Ab anti-VGK, NMDA, AMPA, GAD, GABA_B e AQP4) ha dato esito negativo. La RM encefalo eseguita a circa dieci giorni dall'esordio clinico ha documentato la presenza di un'area di restrizione della diffusività in sede precentrale destra, interpretabile come alterazione pericritica in considerazione della progressiva risoluzione ai controlli successivi. La terapia antiepilettica, somministrata per via orale ed infusione, non ha determinato sostanziali modifiche del quadro elettroclinico. Dopo circa dieci mesi dall'esordio, la sintomatologia è andata progressivamente migliorando fino alla completa scomparsa dei fenomeni motori: il trattamento farmacologico con valproato sodico e oxcarbazepina è stato sospeso e il paziente è attualmente libero da crisi.

Il caso risulta interessante per la rarità dei casi di epilessia parziale continua ad eziologia ignota, per il possibile coinvolgimento patogenetico di un meccanismo disimmune para-infettivo e per l'andamento spontaneamente migliorativo.

Insufficienza renale acuta da rabdomiolisi dopo crisi tonico-cloniche isolate: descrizione di un caso

E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, M.L. Valentino, R. Liguori*, R. Michelucci*

*IRCCS – Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neurologia e * UOC Clinica Neurologica, Ospedale Bellaria, Bologna*

Crisi epilettiche tonico-cloniche prolungate o stati di male generalizzati possono essere responsabili dello scatenamento di rabdomiolisi. Esistono tuttavia rarissimi casi descritti in letteratura in cui, a seguito di una singola crisi convulsiva, si verifica un rialzo marcato degli indici di miocitonecrosi e si realizza una insufficienza renale acuta (IRA).

Riportiamo lo studio laboratoristico, elettrofisiologico e neuropatologico di un caso di epilessia con grave rabdomiolisi post-critica.

Un soggetto di 60 anni ha presentato all'età di 56 anni due crisi tonico-cloniche a distanza di 6 mesi l'una dall'altra. Nella prima crisi ha riportato lussazione bilaterale delle spalle e nella seconda frattura del femore. Nei giorni successivi alle crisi ha presentato grave mioglobinuria con IRA e necessità di ricorrere al trattamento dialitico. Da allora è in terapia con acido valproico ad alte dosi e non ha più avuto crisi. Lo studio anamnestico, biochimico e genetico ha consentito di chiarire la fisiopatologia della rabdomiolisi post-critica.

Raramente singole crisi epilettiche tonico-cloniche sono state correlate a grave rabdomiolisi con mioglobinuria e IRA. In questi casi un approfondimento anamnestico e lo studio laboratoristico per l'analisi di predisposizioni metaboliche alla rabdomiolisi, così come il raggiungimento del completo controllo delle crisi con la terapia farmacologica, risultano di fondamentale importanza al fine di prevenire tale complicanza delle crisi, potenzialmente gravata da elevata mortalità.

Grappolo di crisi miocloniche in paziente in terapia con olanzapina per allucinazioni uditive

R. Rizzi, R. Zucco, E. Ghidoni, N. Marcello

S.C. di Neurologia, Dipartimento Neuro Motorio, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

E' noto come i farmaci neurolettici possano abbassare la soglia convulsivante ed in particolare alcuni (clozapina) favorire crisi miocloniche e generalizzate (Clozapine-induced Myoclonus ad Generalized Seizures, Sajatovic M and Meltzer Biol Psychiatry 1996;39:367-370)

Presentiamo il caso di un ragazzo di 29 anni, senza precedenti neurologici (familiarità negativa, nato 3 settimane pretermine da parto eutocico, primi passi a 11 mesi, prime parole entro i 3 anni, balbuzie dall'età infantile, Diploma di Istituto Tecnico ripetuti IV e V anno, titolare di patente di guida, operaio metalmeccanico, destrimane,) in terapia neurolettica per allucinazioni uditive (in luoghi con una musica o un rumore di sottofondo, percepisce un brusio di voci che parlano di 4-5 ragazze che conosce) dall'età di 27 anni (prima perfenazina poi risperidone e dal gennaio 2013 olanzapina fino alle dosi di 15 mg/die nel luglio 2013), che nell'agosto 2013 (4/08/2013) viene ricoverato per aver presentato, di sera mentre si preparava ad andare in discoteca, scatti mioclonici alle braccia (con caduta di oggetti dalle mani: soffione della doccia, cellulare) e poi anche alle gambe con conseguente caduta a terra senza pdc per alcuni minuti.

Il paziente è stato indagato con: - EEG di base ed in privazione ipnica (scariche di onde lente puntute e complessi punta-onda irregolare diffusi talora raccolti in bouffées a 3 Hz della durata di 1-3 secondi senza correlati clinici), - RM encefalo (nella norma), - rachicentesi con studio liquorale (esame chimico-fisico, ELF, IEF, ricerca di DNA di virus erpetici: nella norma), - ricerca Ab anti NMDAr, anti VGKC su liquor e su siero (nella norma), - ricerca Ab anti GluR3: (positiva), - visita psichiatrica (quadro atipico, non essendo presente alcuna alterazione psicopatologica evidente, la sintomatologia sembrerebbe più ascrivibile ad attività illusoria che a vere e proprie allucinazioni, può ridurre olanzapina sotto monitoraggio specialistico).

Durante la degenza e dopo la dimissione non ha presentato altri episodi mioclonici dall'agosto us senza che sia stata intrapresa alcuna terapia profilattica antiepilettica fino ad ora. E' tuttora in terapia neurolettica (perfenazina 16 mg/die) persistendo le allucinazioni uditive. L'EEG di controllo attuale conferma le anomalie epilettiformi. E' in attesa di valutazione neuropsicologica (WAIS) in programma a febbraio pv.

Si era ipotizzata una forma di encefalopatia organica a genesi autoimmune che non è stata confermata dagli accertamenti eseguiti (la positività degli Ab anti Glu-R3 non è considerata specifica di una precisa condizione epilettica). Tuttavia la presentazione atipica della fenomenologia psichiatrica e la persistenza di anomalie EEGrafiche fanno ritenere ancora aperto il caso clinico, pur sembrando prevalente l'ipotesi di una genesi iatrogena della sintomatologia neurologica e del quadro neurofisiologico.

Inquadramento elettro-clinico di un paziente con familiarità per epilessia mioclonica progressiva

S. Siliquini, C. Bedetti, C. Marando, C. Costa, P. Calabresi

S.C. di Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

L'epilessia mioclonica progressiva presenta un'ampia eterogeneità clinica ed eziopatogenetica; nonostante la complessità del quadro non vengono al momento segnalate in letteratura associazioni con anomalie del ritmo cardiaco. Sono invece riportati casi di bradicardia in corso di crisi parziali con focalità emisferica sinistra (1). E' noto, invece come le anomalie aritmiche potenzialmente letali come l'asistolia sono state correlate, in diversi studi clinici e pre-clinici, al fenomeno della sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), un'entità di crescente interesse le cui dinamiche rimangono tuttora poco note (2).

Descriviamo la storia di un paziente, con anamnesi familiare positiva per epilessia mioclonica progressiva e probabile SUDEP, che presenta anomalie epilettiche biemisferiche al tracciato EEGrafico ed episodi di compromissione dello stato di coscienza a possibile origine cardiogena.

Il paziente di 44 anni, coniugato, nato a termine da parto cesareo, eutocico, con madre affetta da epilessia mioclonica progressiva con oligofrenia e oligosaccariduria, a trasmissione autosomica recessiva, progressivamente invalidante e farmaco-resistente, deceduta a 55 anni per morte improvvisa. In anamnesi patologica personale vengono riferiti, in età infantile, episodi notturni di tipo comiziale, deficit intellettuale medio-lieve, turbe caratteriali e comportamentali.

Giunge alla nostra attenzione, in merito ad episodi plurimensili caratterizzati da sensazione di "mancamento" ed astenia, senza mai compromissione dello stato di coscienza a cui segue rapido ripristino dello status quo-ante. La Video-EEG standard ha evidenziato numerose anomalie parossistiche biemisferiche; si è registrato inoltre un evento caratterizzato da sensazione di mancamento, sudorazione distacco all'ambiente, associati a clonie agli arti superiori a cui seguiva versione breve del capo e dello sguardo verso l'alto a destra della durata di pochi secondi. Il paziente riprendeva rapidamente coscienza e definiva tale evento "il primo della sua vita". Durante suddetta sintomatologia si evidenziava all'ECG marcata bradicardia (fino a 36 bpm). La RM encefalo, gli esami ematobiochimici, l'ECG-Holter e l'ecocardiogramma TT sono risultati nei limiti della norma, mentre sono in corso ulteriori approfondimenti in ambito cardiologico. Inoltre, il paziente è stato sottoposto a valutazione neuropsicologica che ha mostrato un Indice di WAIS-R-Q.I. di 82 (± 5), deficit delle funzioni di memoria a breve e a lungo termine sia di tipo audio-verbale che di tipo visuo-spaziale con alterazioni dei tratti di personalità collegati al controllo delle emozioni e del comportamento.

Il nostro caso risulta di non semplice inquadramento diagnostico.

I punti che si portano in discussione riguardano la definizione nosografica, strumentale e terapeutica del caso.

Bibliografia

(1) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures; Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A et al. *Brain*, 2001.

(2) Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A review of incidence and risk factors. Tomson T, Sillanpaa M et al; *Epilepsia* 2005.

Epilessia parziale continua in paziente con leucoencefalopatia multifocale progressiva

C. Petrelli, G. Carlini, C. Fiori, G. Jorio, N. Foschi, C. Cagnetti, F. Logullo, P. Di Bella, L. Provinciali

Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti, Ancona

L'epilessia parziale continua è un tipologia di stato epilettico parziale semplice caratterizzato da contrazioni muscolari involontarie continue, regolari o irregolari, di origine corticale, che si ripetono, ad intervalli di circa 10 secondi, per almeno un'ora, senza compromissione della coscienza. E' una condizione rara, che può essere causata da un ampio numero di patologie sottostanti. Nei bambini, la più comune causa è la sindrome di Rasmussen, mentre negli adulti è generalmente secondaria a patologia cerebrovascolare, neoplasie o encefaliti. Il trattamento e la prognosi di tale condizione, generalmente farmaco resistente, dipendono strettamente dalla patologia sottostante. Presentiamo il caso di una donna di 47 anni, affetta da Miastenia Grave associata a timoma invasivo (III stadio di Masaoka), esordita all'età di circa 24 anni e trattata con timectomia e successiva terapia continuativa con immunosoppressori. La paziente è giunta alla nostra attenzione per la comparsa acuta di mioclonie continue e migranti, localizzate inizialmente all'arto superiore ed all'emivolto di destra e, nei giorni successivi, all'arto ed emivolto controlaterali, non responsive a politerapia anticomiziale.

Nel corso della degenza sono state eseguite varie indagini laboratoristico-strumentali, di cui segue una breve sintesi. Gli esami ematochimici risultavano sostanzialmente nella norma. L'EEG all'esordio mostrava un rallentamento diffuso costituito da ritmo alfa frammisto a theta e un'attività cuspidale fronto-temporale destra. Le indagini RMN encefalo eseguite ad intervalli temporali regolari, hanno mostrato un progressivo peggioramento del quadro encefalico, caratterizzato da alterazioni di segnale prevalentemente corticali e iuxta-subcorticali e successivamente dei nuclei della base e sottotentoriali. E' stata eseguita una biopsia cerebrale che mostrava, sia su frammento di meninge che su corteccia cerebrale, un intenso infiltrato costituito in prevalenza da linfociti a fenotipo T, oltre ad aspetti di degenerazione neuronale ed assonale. L'indagine neuro immunologica, su liquor e siero, comprensiva di ac. anti VOKCs, VOCCs, GAD, recettore NMDA, anti GluR3, è risultata negativa ad eccezione di una lieve positività per anticorpi anti-GluR3, a bassa diluizione del siero. L'indagine liquorale, comprensiva di esame citologico e ricerca di proteine 14.3.3, TAU totale e fosforilata, è risultata nella norma ad eccezione di rare bande oligoclonali. Trattandosi di una paziente immunocompromessa è stato eseguito un ampio screening microbiologico e virologico su sangue e/o liquor, comprensivo di ac. anti cystercosi, anti-toxoplasma, anti micoplasma pneumoniae, anti clamidya trachomatis e pneumoniae, anti borrelia, campylobacter jejuni, bartonella, antigene cripto cocco e virus neurotropi, risultato negativo ad eccezione della positività per DNA-JCV.

Il quadro clinico era caratterizzato da uno stato di male parziale motorio continuo farmaco resistente; il quadro radiologico evidenziava un iniziale coinvolgimento dell'aree corticali e, successivamente, sottocorticali, suggerendo un'encefalopatia a carattere progressivo. I reperti di neuroimmagine e clinico-anamnestici (paziente da anni in trattamento immunosoppressivo per la patologia concomitante) ci hanno indotto a ricercare un'infezione da JCV nonostante la presentazione clinica atipica (crisi comiziali all'esordio); tale ipotesi è stata confermata dal riscontro di positività del DNA-JCV, con diagnosi finale di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

AULA MAGNA

12:15 – 13:30

Diagnostica neurofisiologica e di Neuroimmagini-1

Coordinatori: *M.P. Canevini – A. Labate*

12:15

Mioclono focale ad esordio adulto

L. Canafoglia, M. Lodi, F. Villani, M. Viri, E. Visani, S. Franceschetti (Milano)

12:33

Un caso di epilessia associato a lesioni RM multifocali transitorie

G. Vatti, M. Elia, D. Marino, B. Pucci, G. Capoccitti, A. Cerase, S. Grosso, R. Rocchi (Siena, Troina EN)

12:51

Epilessia Generalizzata e lesione talamica: quale rapporto?

F. Beccaria, S. Francione, S. Meletti, B. Frassine, R. Monni, A. Montagnini, D. Rossi, A. Ruggieri, E. Visani, G. Capovilla (Mantova, Milano, Modena)

13:09

Epilessia focale temporale sinistra e lesione ischemica talamo-capsulare di sinistra: quale zona epilettogena?

G. d'Orsi, M.G. Pascarella, M. Trivisano, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio (Foggia)

13:30 – 14:10

Colazione di lavoro

AULA MAGNA

14:10 – 14:30

Presentazione Progetto Videoteca

A cura di: *S. Meletti – G. Rubboli*

AULA MAGNA

14:30 – 15:30

Diagnostica neurofisiologica e di Neuroimmagini-2

Coordinatori: *M.P. Canevini – A. Labate*

14:30

Epilessia parziale continua: quale diagnosi eziologica? Descrizione di un caso

A. Fratto, L. Mumoli, M. Piovano, G. Palamara, M. Sturniolo, G. Borzì, M. Pantusa, F. Pucci, A. Labate, F. Sasanelli, A. Gambardella (Catanzaro, Milano)

14:48

Epilessia musicogena: due casi clinici

L. Mirandola, G. Monti, G. Giovannini, S. Bricoli, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia)

15:06

Crisi epilettiche dell'area supplementare sensitiva in paziente con displasia corticale focale parietale

F. Pizzo, S. Pradella, B. Chiochetti, M. Paganini (Firenze)

Mioclono focale ad esordio adulto

L. Canafoglia (1), M. Lodi (2), F. Villani (1), M. Viri (2), E. Visani (1), S. Franceschetti (1)

(1) Centro Regionale Epilessia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano

(2) Centro Regionale Epilessia, AO Fatebenefratelli, Milano

Si descrive il caso di una paziente, che all'età di 46 anni, senza apparenti cause identificabili, ha esordito con movimenti involontari all'arto superiore destro caratterizzati da "scosse" distali spesso raccolte in brevi sequenze aritmiche. Il disordine del movimento si è manifestato inizialmente solo nell'esecuzione di determinati compiti motori, poi anche in modo spontaneo, soprattutto in fase di risveglio. L'andamento "peggiorativo" (aumento delle scosse) è risultato circoscritto alla fasi iniziali di malattia; il disordine del movimento ha sempre interessato i medesimi distretti muscolari.

Obiettivi: 1) definire il disordine del movimento; 2) contestualizzare il disturbo ricercandone le possibili cause; 3) identificare una terapia.

Per raggiungere una definizione del disordine del movimento è stata effettuata una registrazione EEG poligrafica con monitoraggio video. Sono stati poi effettuati potenziali evocati somatosensoriali e studio dei riflessi a lunga latenza. Per ricercare le cause del disturbo, sono stati eseguiti esami ad ampio spettro: esami ematochimici e liquorali con ricerca di autoanticorpi e markers tumorali, lattato e piruvato ematici, ricerca delle mutazioni MELAS, esami di neuroimaging (RM PET dell'encefalo), TC total body.

Le caratteristiche poligrafiche del mioclono sono apparse suggestive di un'origine corticale. Un esame di jerk-locked back averaging ha evidenziato un possibile correlato EEG del mioclono in sede centrale sinistra. I potenziali evocati somatosensoriali hanno mostrato una significativa asimmetria di ampiezza per prevalenza sinistra; i riflessi a lunga latenza sono risultati facilitati solo per stimolo-derivazione destra.

Gli esami diagnostici sono risultati tutti nei limiti di norma o non significativi tranne positività anticorpi antinucleo (1:80), lieve aumento anticorpi anti tiroide e enolasi neurono-specifica. In particolare sono risultati nei limiti di norma gli esami di neuroimaging eseguiti all'esordio e ripetuti nel follow-up (della durata di 1 anno).

Il rilievo di scosse muscolari spontanee pone la diagnosi differenziale tra mioclono corticale riflesso e una forma di epilessia parziale continua. Il trattamento sintomatico con farmaci antiepilettici, di difficile scelta anche per l'ambiguità dell'inquadramento sindromico, non ha dato significativi vantaggi. La causa del disturbo non è stata identificata; si pone tuttavia il quesito se possa essere vantaggioso un trattamento con immuno modulatore.

Un caso di epilessia associato a lesioni RM multifocali transitorie

*G. Vatti, *M. Elia, D. Marino, B. Pucci, G. Capocchiti, A. Cerase, S. Grosso e R. Rocchi*

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

**IRCCS OASIS Troina (EN)*

Presentiamo il caso di una ragazza di 16 anni con crisi esordite all'età di 8 anni, con irrigidimento diffuso senza fenomeni focali in corso di sonno. L'EEG mostrava frequente attività parossistica a carico delle regioni temporo occipitali bilateralmente, asincrona, con RMN normale. E' stata iniziata terapia con Valproato di Sodio e Clobazam che ha controllato le crisi. Nel giugno 2013, a scuola, sono comparsi movimenti a scatti all'arto superiore ed, in minor misura, inferiore a sinistra, continui per 4 giorni. Tra gli accertamenti eseguiti un EEG ha mostrato anomalie continue in emisfero destro mentre la RMN evidenziava un'alterazione di segnale in corrispondenza dell'area supplementare motoria destra interpretata come di una displasia focale corticale. Le crisi sono cessate con l'aggiunta in terapia del Clonazepam, ridotto in settembre 2013 per la comparsa di effetti collaterali. Pochi giorni dopo la paziente ha presentato nel corso di una notte 4 crisi tonico cloniche. Nei giorni successivi la paziente appariva a tratti confusa, rallentata e con impaccio dell'eloquio. Verso la fine di settembre è stata ricoverata presso il nostro Istituto per una valutazione prechirurgica. All'ingresso la paziente si presentava a tratti confusa, afasica e disartrica in assenza di alterazioni motorie del distretto facciale. L'EEG evidenziava anomalie parossistiche subcontinue a carico delle regioni temporo occipitali dei due emisferi, asincrone, e frequenti crisi, apparentemente subcliniche, ad esordio dalla regione temporale anteriore e media sinistra. Alla RMN presenza di aree di alterato segnale cortico sottocorticali delle regioni temporo parieto occipitali bilateralmente maggiormente evidenti a sinistra, in assenza di picchi di lattato. Le crisi sono continuate per alcuni giorni, mentre le anomalie intercritiche sono state osservate per tutta la durata del monitoraggio. Gli accertamenti eseguiti nel corso della degenza su liquor, siero, la biopsia muscolare e la ricerca di mutazioni nel DNA mitocondriale hanno dato esito negativo. Alla dimissione era evidente un netto miglioramento del linguaggio, una riduzione del rallentamento EEG e delle alterazioni RM.

Epilessia Generalizzata e lesione talamica: quale rapporto?

F. Beccaria¹, S. Francione², S. Meletti³, B. Frassine¹, R. Monni¹, A. Montagnini¹, D. Rossi⁴, A. Ruggieri³, E. Visani⁴, G. Capovilla¹

¹*Centro Regionale di Epilettologia Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile Ospedale C. Poma, Mantova*

²*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia C. Munari Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

³*Centro per la cura dell'Epilessia Dipartimento di Neuroscienze - Clinica Neurologica Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Modena*

⁴*Centro Epilessia ad Indirizzo Medico Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

Circuiti talamo-corticali sono coinvolti nella genesi della anomalie EEG a tipo di PO, reperto caratteristico delle Epilessie Generalizzate. In letteratura sono stati riportati casi di epilessia di vario tipo associati a lesioni talamiche (epilessia focale, spasmi infantili, epilessia con PO continue in sonno) e recentemente casi di Epilessia Generalizzata spesso resistenti alla terapia.

Si presenta un caso di Epilessia Generalizzata in presenza di lesione talamica unilaterale e se ne discute il possibile ruolo etiopatogenetico nell'ottica di un eventuale intervento non farmacologico.

Femmina, 12 anni e 7 mesi. Familiarità per Epilessia nel ramo paterno. Madre patologie autoimmuni (sd da anticorpi antifosfolipidi, sarcoidosi, connettivite, ipotiroidismo). Nasce alla 36 settimana di gestazione da T.C. urgente per preeclampsia. Sviluppo psicomotorio regolare.

Diagnosi di Dislessia. Le competenze cognitive, valutate a maggio 2013 tramite la scala di performance Leiter-R, risultano nella norma per l'età (QI=107, Ragionamento Fluido=112).

Prima crisi all'età di 11 anni e 11 mesi (maggio 2013) nelle prime ore del mattino, in sonno crisi descritti come clonica generalizzata. Il primo EEG eseguito il giorno stesso evidenzia PO associate a mioclonie palpebrali. Esame neurologico e fundus oculi nella norma, ACA e LAC negativi. Non terapia continuativa, condotta d'attesa. Una RMN encefalo eseguita a 10 giorni dalla prima crisi evidenzia una lesione di 8 mm talamica destra di non univoca interpretazione. Seconda crisi sempre in sonno e analoga alla prima a distanza di circa tre settimane. Inizia terapia con VPA chrono. Non altre crisi per circa 4 mesi e persistenza di anomalie generalizzate in HPN associate a mioclonie palpebrali. Comparsa di crisi alla veglia, descritte come generalizzate. Introdotto LEV sino a 30 mg/Kg/die. A causa della persistenza delle crisi e della presenza di lunghe bouffès di anomalie generalizzate a tipo di PO di grande ampiezza a circa 2,5 c/sec. a prevalenza frontale in veglia e di bouffès di attività rapida in sonno introdotto CLB. Persistenza di crisi sia in veglia (a tipo di stati di assenza) che in sonno, modesto miglioramento del quadro EEG, ulteriore incremento della posologia del LEV fino a 50 mg/Kg/die. Introduzione di ESM in terapia, non piu' assenze né crisi convulsive che ricompaiono ad una modesta riduzione di VPA e LEV che vengono reintegrati. Alla ricomparsa di crisi generalizzate in sonno introdotto Acetazolamide.

Ha eseguito una RMN encefalo a breve distanza dalla prima con mezzo di contrasto e una terza con e senza mezzo di contrasto l'8/10/2013 risultate invariate.

Alla luce della scarsa risposta alla terapia farmacologica si è proposta una valutazione pre-chirurgica presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia C. Munari.

Ne è emersa l'indicazione a una serie di accertamenti (HD-EEG, co-registrazione EEG-fMRI, MEG) che ha coinvolto altri Centri al fine di documentare il ruolo della lesione talamica nella genesi del quadro elettroclinico che è evocatore di una IGE.

Epilessia focale temporale sinistra e lesione ischemica talamo-capsulare di sinistra: quale zona epilettogena?

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

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

Paziente di sesso femminile, 41 anni, con anamnesi familiare muta, destrimane (calcia con il piede sinistro, mira con l'occhio di sinistra). All'età di due anni e sei mesi, riferita meningo-encefalite con esito di emiparesi destra. Dall'età di 28 anni, comparsa di episodi parossistici caratterizzati da sensazione epigastrica ascendente, difficoltà di espressione verbale, possibile irrigidimento degli arti di destra, della durata anche di alcuni minuti, graduale ripresa. Nel corso degli anni, la frequenza critica è stata di solito plurisettimanale, con scarsa risposta a diversi tentativi terapeutici (CBZ, VPA, LTG, LEV, OXC, LCM, CLB).

L'EEG intercritico ha documentato la presenza di anomalie lente ed epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra accentuate da oscillazioni del livello di vigilanza e da sonno NREM ben strutturato. Nel corso di monitoraggi video-poligrafici prolungati sono stati documentati tre crisi epilettiche caratterizzate clinicamente da incostante "nodo alla gola", difficoltà nell'espressione verbale con comprensione conservata, concomitante "paura" e sensazione di "irrigidimento" degli arti di destra, con un corrispettivo quadro EEGgrafico caratterizzato da una attività parossistica prevalente sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra; concomitante incremento della frequenza cardiaca con irregolarità dell'attività respiratoria. La RMN encefalo ha mostrato la presenza di esiti gliotico-malacici in sede talamo-capsulare di sinistra, in assenza di evidenti alterazioni a carico dei lobi temporali. La PET encefalo ha documentato una riduzione del metabolismo che interessa il talamo di sinistra e la porzione superiore del caudato di sinistra.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- l'eziologia dell'epilessia focale temporale (lesione ischemica in sede talamo-capsulare di sinistra con danno "funzionale" del lobo temporale di sinistra?); 2- la caratterizzazione della zona epilettogena; 3- l'eventuale prosecuzione diagnostica e terapeutica (monitoraggio stereo-EEG con termocoagulazione?).

Epilessia parziale continua: quale diagnosi eziologica? Descrizione di un caso

A. Fratto¹, L. Mumoli¹, M. Piovano², G. Palamara¹, M. Sturniolo¹, G. Borzì¹, M. Pantusa¹, F. Pucci¹, A. Labate¹, F. Sasanelli², A. Gambardella¹

1. Clinica Neurologica, Università Magna Graecia, Catanzaro

2. Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera Melegnano- Milano

Riportiamo il caso di un paziente con diagnosi di una peculiare forma di epilessia caratterizzata da tremore/scosse continue a carico della mano e dell'avambraccio di dx come una unica manifestazione clinica, associata ad un quadro di neuroimmagini funzionale di complessa interpretazione.

Il paziente presenta un'anamnesi familiare positiva per tremore (ne avrebbe sofferto in tarda età il nonno materno). Dal 2008 (età 44 anni) soffre di ipertensione arteriosa in trattamento con olprezide. Dal mese di Giugno 2013, all'età di 49 anni, dopo l'esecuzione di un movimento di torsione con l'arto superiore dx, ha iniziato a presentare tremore e scosse continue a carico della mano e dell'avambraccio di dx di intensità tale da far cadere gli oggetti dalla mano e da compromettere qualsiasi attività quotidiana.

Al momento dell'osservazione nel mese di Ottobre 2013, l'obiettività neurologica evidenziava scosse muscolari a carico della mano e dell'avambraccio dx sia a riposo sia posturali e durante il movimento. Nel corso di un monitoraggio protratto video-poligrafico sono state registrate mioclonie focali e segmentarie a carico dei muscoli esaminati dell'arto superiore di dx (EMG muscoli deltoide, estensore del carpo, flessore del carpo, estensore comune delle dita e abduktore breve del pollice dx), sincrone e/o asincrone, spesso sopraggiungenti in modo ripetitivo con frequenza a 4-6 Hz, della durata di 1-3 sec, che si attenuano solo durante le fasi I-II di sonno non REM. All'EEG sono state registrate onde lente theta-delta talora di aspetto angolare, frammiste ad occasionali punte localizzate sulle regioni fronto-temporali bilaterali con prevalenza sx. I potenziali evocati somatosensoriali arti superiori hanno evidenziato una risposta corticale P25 normale in latenza ed aumentata in ampiezza (potenziale gigante: 5.2 uV) dopo stimolazione del nervo mediano dx.

La RM encefalo e midollo in toto con e senza gadolinio, e l'esame elettromiografico sono risultati nella norma. L'Rx e TC del torace hanno mostrato una piccola opacità fibro-nodulare basale destra. Uno studio esaustivo di laboratorio di tipo infettivologico, autoimmune e paraneoplastico su siero e liquor ha mostrato esclusivamente un quoziente di albumina aumentato: 443 mg/dl nel liquor (v.n fino a 350 mg/dl), con un danno medio alla funzione di barriera cerebrale.

Una PET cerebrale ha mostrato: "area di ipermetabolismo a carico della regione corticale centro-parietale superiore Sx; viceversa la PET whole body è risultata nella norma.

Posta diagnosi di "Epilessia parziale continua (EPC)" è stata avviata una terapia con topiramato, (posologia: 200 mg/die) + clonazepam (posologia: 3 mg/die), con netta attenuazione delle scosse.

Presentiamo questo caso clinico perché pone punti importanti di discussione, in particolare:

Diagnosi di EPC o altro (es.: disordine del movimento?)

Quale etiologia, considerato che l'EPC ad esordio nell'adulto è usualmente sintomatica;

Quale correlazione con l'area di ipermetabolismo focale intracerebrale all'esame PET.

Epilessia musicogenica: due casi clinici

L. Mirandola, G. Monti, G. Giovannini, S. Bricoli, S. Meletti

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

Le crisi epilettiche indotte dall'ascolto di musica rappresentano una rara forma di epilessia parziale riflessa precipitata da stimoli complessi (Avanzini, 2003); i casi di epilessia musicogenica descritti in letteratura evidenziano il ruolo dei lobi temporali nell'ictogenesi di queste crisi parziali riflesse, con una possibile predominanza delle regioni temporali di destra (Pittau et al., 2008).

Due pazienti seguite presso il nostro centro con diagnosi di epilessia parziale temporale criptogenetica con crisi riflesse indotte da musica, sono state sottoposte a monitoraggio video-EEG. Sono stati analizzati i dati clinici, neurofisiologici (EEG intercritico e critico) e neuroradiologici (RM encefalo).

Caso 1) donna destrimane di 50 anni, che dall'età di 45 presenta crisi parziali indotte dall'ascolto di un brano musicale melodico, spesso con coinvolgimento emotivo, caratterizzate da sensazione soggettiva di ansia, talora associata a parestesie alla mano di sinistra, non seguite da perdita di coscienza. La frequenza delle crisi minori dipende strettamente dall'esposizione alla musica; ha presentato una sola crisi convulsiva che l'ha portata alla diagnosi all'età di 47 anni e da allora assume Carbamazepina. In corso di video-EEG è stata registrata una crisi temporale destra indotta da un brano musicale selezionato dalla paziente; la RM encefalo è risultata nella norma. Caso 2) donna destrimane di 38 anni, che dall'età di 20 presenta crisi parziali caratterizzate da sensazione soggettiva, arresto del contatto, automatismi orali ed afasia; le crisi possono essere indotte da musica oppure possono presentarsi nel sonno e hanno frequenza plurimensile nonostante la monoterapia con CBZ; non ha mai presentato crisi convulsive. In corso di video-EEG è stata registrata una crisi temporale sinistra indotta da un brano musicale "abituale"; la RM encefalo è risultata nella norma.

La descrizione di due casi clinici di epilessia musicogenica può contribuire ad una miglior definizione di questa rara forma di epilessia riflessa.

Saranno discusse le analogie e differenze tra i due casi, il ruolo dei due lobi temporali, e anche la risposta alla terapia farmacologica.

Nella paziente 1, con crisi temporali destre, sembra evidenziarsi una maggior concordanza tra stimolo presentato e insorgenza della crisi, cosa che non sempre avviene per la paziente 2, che presenta crisi temporali sinistre, osservazione che ci porta a ipotizzare un diverso ruolo dei due lobi temporali. In entrambe le pazienti non è presente in maniera costante un coinvolgimento emotivo evocato dal brano musicale, dato dibattuto nella letteratura emergente come possibile trigger della crisi musicogeniche.

Crisi epilettiche dell'area supplementare sensitiva in paziente con displasia corticale focale parietale

F. Pizzo, S. Pradella, B. Chiocchetti, M. Paganini

CdRR Epilessie, AOU Careggi, Firenze, Italia

La semeiologia critica rimane di fondamentale importanza per l'identificazione dell'area epilettogena, in particolare nei pazienti con epilessia farmacoresistente candidabili alla chirurgia. Raramente le crisi epilettiche si presentano con caratteristiche di bilateralità e questo può renderne difficile il riconoscimento e la diagnosi differenziale con deiseizuremimics. La relazione tra dati clinici e strumentali (neurofisiologici e di neuroimaging) non è sempre perfettamente corrispondente. Nonostante i recenti sviluppi tecnici in ambito neurofisiologico (MEG, EEG-fMRI, HFO), indagini più invasive spesso si rendono necessarie.

A., 18 anni, è giunto alla nostra osservazione per l'occorrenza di brevi crisi quotidiane caratterizzate da "sensazione di non sentirsi più le gambe" a volte seguita da perdita di forza agli arti inferiori con successiva caduta in assenza di perdita di coscienza. Durante la degenza in Long Term Video EEG è stato registrato un episodio, l'EEG mostrava all'inizio della crisi una dubbia attività reclutante sull'elettrodo P4 in assenza di desincronizzazioni del tracciato, dopo 25 secondi appariva una attività theta a 6 Hz, di 20-25 μ V di ampiezza, più evidente in P4 dove assumeva un aspetto più aguzzo. L'attività theta rallentava in frequenza (5 Hz) dopo circa 10" ed era seguita da exhaustion su tutte le derivazioni. L'episodio aveva una durata totale di 41 s. La RM ad alto campo ha mostrato un'anomalia di girazione e una iperintensità a livello del solco parietale superiore destro interpretata come possibile displasia corticale focale. Tale iperintensità risultava anche in precedenti esami essendo più estesa sia sulla superficie del solco che in profondità. In anamnesi patologica remota risultano crisi epilettiche secondariamente generalizzate con esordio a 11 anni durante il sonno, buon controllo delle crisi fino all'età di 15 anni con carbamazepina; dopodiché le crisi sono nuovamente recidivate e diversi tentativi terapeutici (sia in monoterapie che in associazione) sono risultati inefficaci.

Abbiamo ipotizzato che l'esordio della crisi sia a livello parietale mesiale con un secondario coinvolgimento delle aree frontali omo e controlaterali. Le manifestazioni cliniche potrebbero essere in accordo con crisi dell'area supplementare sensitiva (bilateralità della clinica) e secondario coinvolgimento delle aree motorie. La lesione evidenziata in RM potrebbe corrispondere alla sede di esordio ipotizzata.

L'Epilessia del lobo Parietale (EP) è relativamente poco frequente e presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche(1). Le crisi epilettiche dell'area supplementare sensitiva con caratteristiche cliniche di bilateralità sono rare(2) e si pongono in diagnosi differenziale con episodi di altra natura pertanto la caratterizzazione elettroclinica dei pazienti con EP è di particolare interesse.

Bibliografia:

Salanova V. Parietal lobe epilepsy J Clin Neurophysiol. 2012 Oct;29(5):392-6

Blume WT, Jones DC, Young GB, Girvin JP, McLachlan RS., Brain. Seizures involving secondary sensory and related areas. 1992 Oct;115 (Pt 5):1509-20.

AULA MAGNA

15:30 – 17:20

Selezione dei Candidati al trattamento neurochirurgico

Coordinatori: *F. Cardinale – P.P. Quarato*

- 15:30 **Epilessia focale sintomatica del lobo temporale: valutazione della prospettiva chirurgica in una storia clinica articolata con “dual pathology”**
W. Merella, M. Melis, M.T. Peltz (Cagliari)
- 15:48 **Un caso di epilessia focale farmaco-resistente di difficile approccio chirurgico**
S. Casciato, P.P. Quarato, A. Mascia, A. D'Aniello, L.G. Grammaldo, M. De Risi, G.N. Meldolesi, R. Morace, V. Esposito, G. Di Gennaro (Roma, Pozzilli)
- 16:06 **Caso pediatrico di epilessia mioclonica associata a displasia focale frontale e familiarità per epilessia mioclonica giovanile**
R. Dilena, P. Sergi, A. Cappellari, L. Tadini, A. Ariodante, L. Tassi (Milano)
- 16:24 **Encefalite di Rasmussen emisferica sinistra in una adolescente: quali opzioni terapeutiche?**
S. Matricardi, E. Freri, F. Ragona, M. Casazza, L. Chiapparini, L. D'Incerti, F. Villani, G. Didato, G. Tringali, T. Granata (Milano, Chieti)
- 16:42 **Epilessia parziale farmaco-resistente in paziente con sclerosi ippocampale sinistra e pattern elettroclinico di difficile inquadramento**
M. Quintiliani, D. Battaglia, I. Contaldo, M.L. Gambardella, G. Leo, G. Ferrantini, D. Ranalli, S. Lucibello, D. Chieffo, M.F. Fuggetta, G. Colicchio (Roma)
- 17:00 **Epilessia farmaco-resistente con crisi bitemporali associata a lesione frontale basale paramediana. Quali possibilità chirurgiche?**
C. Stipa, F. Bisulli, C. Leta, L. Di Vito, L. Alvisi, F. Toni, M. Giulioni, P. Tinuper (Bologna)

Epilessia focale sintomatica del lobo temporale: valutazione della prospettiva chirurgica in una storia clinica articolata con “dual pathology”

*W. Merella, *M. Melis, §M.T. Peltz

§SC Radiologia; *SC Neurologia, Az. Osp. “G Brotzu” - Cagliari

Valutazione della terapia chirurgica in una paziente adulta affetta da epilessia focale dal primo anno di vita con un lungo periodo di libertà da crisi.

LM, donna di 40 aa. Anamnesi Familiare: negativa per epilessie e crisi febbrili. Anamnesi Fisiologica: parto eutocico, sofferenza perinatale per cui ha trascorso un mese in incubatrice. Spm nella norma, scolarizzazione: laurea, attualmente è insegnante.

Anamnesi Patologica Remota: Prime crisi all'età di 13 mesi, le crisi sono sempre state caratterizzate da nausea epigastrica, scialorrea, rottura del contatto. Le crisi sono state inizialmente plurimensili, trattate inizialmente con ETS poi ETS+PB, quindi CBZ + PB all'età di circa 6 anni; le crisi, con l'incremento graduale della dose della CBZ, sono divenute pluriannuali.

Anamnesi patologica prossima: Libera da crisi dal 1999 sino a maggio 2013, in tale occasione si decide per la riduzione del dosaggio CBZ e ripresa delle crisi. Dopo il ripristino della dose iniziale di 800 mg di CBZ ha manifestato ancora 2 crisi a Giugno e 3 crisi ad Agosto 2013, tutte focali senza secondaria generalizzazione.

Terapia attuale: CBZ 800 mg / die + Clobazam 10 mg/ die.

Esami Strumentali: RMN encefalo (dic.2012): cavernoma paraippocampale temporale destro, elementi suggestivi di sclerosi mesiale temporale omolaterale; RMN encefalo (ott. 2013 area di anomalo segnale temporale paraippocampale, a limiti mal definiti (circa 15 mm.) e associata a fini ipointensità in SWI e che si potenzia intensamente dopo mdc ev con piccola componente meningea in rapporto con il seno cavernoso dx. La lesione è compatibile con ganglioma e si associa a severa sclerosi ippocampale dx e ipotrofia del corpo mammillare dx; EEG: focalità FT destra e in alcuni tracciati comparsa di focalità contro laterale.

Valutazioni neurochirurgica: viene consigliato uno studio volto a stabilire se la zona epilettogena sia unica e coincida con la sede della lesione temporale.

Ricoverata a Settembre 2013: si sospende la terapia e si procede a VIDEO EEG prolungato durante la quale non presenta alcuna crisi. Successivamente, durante il ricovero, (sospeso il monitoraggio) comparsa di crisi con rottura del contatto e secondaria generalizzazione. La paziente praticherà a Gennaio 2014 monitoraggio prolungato presso il Centro Epilessia dell' Ospedale Bambin Gesù di Roma.

Storia clinica con 13 anni di libertà dalle crisi. Crisi sostanzialmente immutate nel tempo.

I soli dati clinici non sono sufficienti per spiegare l'ipotesi di una unica area epilettogena alla sede temporale dx.

Necessità di monitoraggio prolungato e dettagliato per l'identificazione e localizzazione della/e area/e epilettogena/e?

La terapia chirurgica è ineludibile o si può attendere?

La doppia lesione temporale, può influire sulla prognosi della terapia chirurgica?



Un caso di epilessia focale farmaco-resistente di difficile approccio chirurgico

S. Casciato*, P.P. Quarato#, A. Mascia#, A. D'Aniello#, L.G. Grammaldo#, M. De Risi#, G.N. Meldolesi#, R. Morace#, V. Esposito^#, G. Di Gennaro#

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

^Dipartimento di Neurochirurgia, "Sapienza Università di Roma", Roma

#Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

La chirurgia dell'epilessia rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura nei soggetti affetti da epilessia focale farmaco-resistente.

Presentiamo il caso di una ragazza di 26 anni, destrimane, diploma di scuola media superiore, con una epilessia focale farmaco-resistente criptogenica, giunta alla nostra osservazione per valutazione prechirurgica. La paziente non ha antecedenti per epilessia e/o altre malattie d'interesse neurologico ed è nata a termine da parto eutocico dopo gravidanza "difficoltosa" per varie "minacce d'aborto" nei primi mesi. Nel primo anno di vita diagnosi di s. di West trattata con successo con ACTH e nitrazepam. Normale sviluppo psicomotorio, benessere clinico fino all'età di 17 anni quando inizia a presentare crisi TC "generalizzate". Successivamente compaiono crisi a semeiologia automotoria inaugurate da manifestazioni soggettive polimorfe (palpitazioni cardiache, illusioni uditive, pseudovertigini) durante le quali raramente può avvisare verbalmente. Non vi è amnesia nel postcritico e non viene segnalata disfasia. Rari episodi a "minima" con aure isolate.

Lo studio prechirurgico non invasivo (RM encefalo 3T: nella norma; video-EEG: anomalie epilettiformi in sede FT sinistra, registrazione di 4 episodi critici a semeiologia ipo/automotoria, con correlato EEG in sede FT sinistra; neuropsicologia: deficit funzioni esecutive; PET cerebrale intercriteca: ipometabolismo (F)-T(polo) sn; psichiatria: ndr), pur lateralizzandola a sinistra, non consente l'individuazione e la definizione precisa della zona epilettogena e, di conseguenza, di proporre un intervento di chirurgia resettiva.

Il caso presentato è esemplificativo delle problematiche che si incontrano nella definizione della strategia chirurgica nei pazienti in cui non sono evidenti chiare lesioni epilettogene alla RM. I dati ottenuti mediate lo studio prechirurgico non invasivo rappresentano un barrage per la chirurgia resettiva? Si potrebbe proporre una valutazione prechirurgica invasiva (SEEG o elettrodi subdurali)? Quali strutture esplorare?

Caso pediatrico di epilessia mioclonica associata a displasia focale frontale e familiarità per epilessia mioclonica giovanile

R. Dilena¹, P. Sergi¹, A. Cappellari¹, L. Tadini¹, A. Ariodante¹, L. Tassi²

¹ *Unità di Neurofisiopatologia, Servizio di Epilettologia e Neurofisiopatologia pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

² *Centro di chirurgia dell'epilessia, Ospedale Niguarda, Milano*

Discussione degli aspetti diagnostici e terapeutici di caso di epilessia con crisi miocloniche con riscontro di displasia frontale sinistra in presenza di familiarità per epilessia mioclonica giovanile

A due anni e mezzo una bambina, figlia di padre con storia di epilessia mioclonica giovanile, inizia a presentare mioclonie palpebrali e poi sporadiche mioclonie diffuse con prevalente interessamento dell'emisoma destro associate a cadute. L'EEG evidenzia intermittenti punte sulla regione fronto-centrale sinistra critiche e intercritiche. La RM encefalo mostra una displasia frontale sinistra. Per eseguire la RM viene usato propofol, con cui si osserva regressione delle crisi cliniche e netta riduzione delle anomalie epilettiformi, con successiva ripresa. Valproato e levetiracetam a dosi adeguate non risultano efficaci, mentre il diazepam e.r. sopprime le crisi per 1-2 giorni, per cui si inizia clonazepam con controllo delle crisi e nettissima riduzione delle anomalie epilettiformi, che si spostano sulla regione temporale sinistra. Alla prima valutazione chirurgica effettuata in questo momento, non osservati elementi sufficienti per porre l'indicazione (osservate punte con aspetti simili a quelli osservabili nelle forme "idiopatiche focali"). Con il tempo, le anomalie epilettiformi e le mioclonie recidivano, richiedendo un continuo incremento della terapia, per cui si effettua nuova valutazione chirurgica, identificando questa volta un correlato anatomico-elettro-clinico sufficiente a porre l'indicazione.

I risultati ottenuti con i farmaci provati indicano una farmacosenibilità GABA mediata selettiva. La presenza di punte in corrispondenza della displasia e l'occasionale lateralizzazione delle crisi indicano un'origine sintomatica dell'epilessia mentre il tipo di manifestazione clinica (mioclonica) e la familiarità indicano la probabile concomitanza di fattori idiopatici/genetici.

Il caso presenta caratteristiche compatibili con una epilessia multifattoriale (strutturale focale e genetica) con sensibilità selettiva alle benzodiazepine, che tuttavia necessitano di essere continuamente aumentate. Per tali caratteristiche la valutazione dell'indicazione chirurgica del caso non è semplice.

Encefalite di Rasmussen emisferica sinistra in una adolescente: quali opzioni terapeutiche?

S. Matricardi^{1,2}, E. Freri¹, F. Ragona¹, M. Casazza³, L. Chiapparini⁴, L. D'Incerti⁴, F. Villani⁵, G. Didato⁵, G. Tringali⁶, T. Granata¹

¹UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

²Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti

³UO Neurofisiologia ed Epilettologia Diagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

⁴UO Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

⁵U.O. di Epilettologia Clinica e NFS, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta"

⁶UO Neurochirurgia III, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

L'emisferotomia rimane il trattamento di scelta nei pazienti affetti da encefalite di Rasmussen, ma la problematica principale rimane il timing dell'intervento soprattutto nei pazienti adolescenti o adulti con coinvolgimento dell'emisfero dominante.

Ragazza di 12 anni, con anamnesi familiare e fisiologica non significative. Esordio all'età di 5 anni di crisi a semeiologia temporale sinistra, ad andamento rapidamente ingravescente in termini di frequenza critica e di difficile controllo farmacologico. Non documentati deficit neurologici o cognitivi specifici. Effettuati numerosi trattamenti farmacologici senza efficacia e persistenza di crisi pluriquotidiane. A due anni e mezzo dall'esordio la bambina veniva sottoposta a intervento di lobectomia temporale sinistra, con successiva libertà dalle crisi per 5 mesi nel periodo post-operatorio. L'esame istologico documentava un quadro compatibile con esiti di processo infiammatorio. Le crisi, inizialmente a bassa frequenza, aumentavano progressivamente nel tempo. Dopo un anno e mezzo dall'intervento compariva anche epilessia parziale continua coinvolgente il distretto oromandibolare. Nello stesso periodo venivano documentati sfumati segni neurologici deficitari all'emisoma destro, difficoltà linguistiche e delle abilità di letto-scrittura, oltre a un rallentamento esecutivo e difficoltà prassiche e visuo-motorie. Una RM Encefalo documentava una atrofia cortico-sottocorticale emisferica sinistra. La bambina veniva sottoposta a trattamenti farmacologici con farmaci antiepilettici e a terapie immunomodulanti transitoriamente efficaci sulla progressione della patologia. Recente peggioramento del quadro clinico, caratterizzato da crisi focali motorie subentranti, aggravamento dell'EPC a carico della muscolatura oromandibolare e laringea, presente, inoltre, afasia critica e post-critica, e rallentamento ideomotorio. La registrazione EEG evidenziava anomalie lente ed epilettiformi a prevalente focalità FCT sinistra e controlaterali asincrone; in particolare venivano registrate scariche elettricamente critiche in regione temporale media destra prive di sicuro correlato clinico. Una nuova RM Encefalo evidenziava una progressione del quadro con aggravamento dell'atrofia silviana, sopramarginale e parietale sinistra; non osservate alterazioni di segnale in emisfero destro. La valutazione cognitiva documentava la presenza di importanti difficoltà a livello linguistico sia espressivo che recettivo e a carico della memoria di lavoro, nell'ambito di una disabilità intellettiva di grado lieve. Una RM funzionale confermava la lateralizzazione sinistra del linguaggio. Venivano, quindi, effettuati ulteriori trattamenti immunomodulanti con scarsa e solo transitoria efficacia.

Il recente aggravamento del quadro clinico, la maggiore compromissione neuropsicologica e soprattutto la comparsa all'EEG di scariche elettricamente critiche sull'emisfero sano, possono mettere in dubbio la diagnosi o rappresentare un ulteriore aggravamento con progressione della patologia di base. L'assenza di franchi deficit motori e la dominanza sinistra del linguaggio in una paziente adolescente, impongono massima cautela nel porre l'indicazione all'emisferotomia. Si discutono le possibili soluzioni chirurgiche, con particolare riguardo al bilancio tra i benefici e le inevitabili sequele a queste connesse.

Epilessia parziale farmacoresistente in paziente con sclerosi ippocampale sinistra e pattern elettroclinico di difficile inquadramento

M. Quintiliani, D. Battaglia, I. Contaldo, M.L. Gambardella, G. Leo, G. Ferrantini, D. Ranalli, S. Lucibello, D. Chieffo, M.F. Fuggetta, G. Colicchio**

Neuropsichiatria Infantile e Neurochirurgia ()Policlinico A. Gemelli - UCSC*

G.V. 26 anni, affetta da epilessia parziale farmacoresistente con esordio delle crisi all'età di 6 anni. Seguita, in età pediatrica, presso la nostra Neuropsichiatria infantile e, recentemente, di nuovo indirizzata presso l'UCSC per iter-diagnostico pre-chirurgico per ingravescenza della sintomatologia.

Semiologia delle crisi: durante l'infanzia e in adolescenza caratterizzate da cefalea, sintomi vegetativi (nausea, vomito, sensazione "di dover sputare"), sintomi visivi (amaurosi e/o illusioni visive), incostante disartria o afasia, a volte riduzione della coscienza, raramente segni motori a localizzazione destra o sinistra. In età adulta le crisi sono caratterizzate da: sensazione mal definibile di breve durata, immobilità, comprende ciò che le viene detto ma non riesce a rispondere, stringe le labbra, distacco dall'ambiente, rara generalizzazione. Periodo post critico di qualche ora.

Attualmente la frequenza delle crisi è plurimensile con tendenza a presentarsi a grappolo.

Il quadro neurofisiologico intercritico è caratterizzato da punte lente di alto voltaggio diffuse, prevalenti sulle regioni posteriori; attività di punta onda atipica di basso voltaggio che si iscrive su un fondo rallentato sulle derivazioni temporo-occipitali destre; punte lente di medio voltaggio sulle derivazioni temporali posteriori sinistre. Inoltre, alla chiusura degli occhi, compaiono treni di punta onda ed onde lente cuspidali subcontinue di alto voltaggio sulle regioni posteriori bilateralmente, con incerta prevalenza di lato.

Imaging: RMN riduzione volumetrica parte anteriore dell'ippocampo sinistro con modesta alterazione del segnale. fRMN dominanza emisferica del linguaggio a sinistra.

Presentiamo questo caso per discutere le possibili interpretazioni dell'aspetto EEG intercritico e delle caratteristiche elettrocliniche delle crisi nel corso del follow up comprendente l'età pediatrica e adulta. Quali proposte diagnostico-terapeutiche?

Epilessia farmacoresistente con crisi bitemporali associata a lesione frontale basale paramediana. Quali possibilità chirurgiche?

C. Stipa^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, C. Leta^{1,2}, L. Di Vito^{1,2}, L. Alvisi^{1,2}, F. Toni³, M. Giulioni⁴, P. Tinuper^{1,2}

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neuroradiologia, Bologna

⁴IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neurochirurgia, Bologna

Descriviamo il caso di una paziente di 41 anni affetta da epilessia focale farmacoresistente e lesione gliale a basso grado.

Familiarità per convulsioni febbrili ed epilessia in due nipoti (figlie del fratello) e nella figlia. Dai 34 anni comparsa di episodi critici mensili, caratterizzati da sensazione epigastrica ascendente, afasia espressiva, fissità dello sguardo, automatismi oro-alimentari e gestuali (dx>sn) della durata di pochi secondi, seguiti da stato confusionale. Nonostante terapia con Levetiracetam e successivamente con Carbamazepina, gli episodi hanno continuato a presentarsi con frequenza pluriannuale. Dai 38 anni le crisi sono divenute progressivamente più frequenti e attualmente si presentano in grappoli plurimensili. Mai secondaria generalizzazione.

L'EEG intercritico mostrava anomalie aspecifiche ed epilettiformi molto abbondanti sulle derivazioni temporali sinistre e più rare anomalie indipendenti sulle derivazioni temporali destre. Sono stati registrati due episodi elettro-clinici, uno caratterizzato da una scarica parossistica reclutante in sede temporale destra e l'altro da un'attività parossistica temporale sinistra. Durante il primo episodio la paziente riferiva la sensazione soggettiva di ansia ascendente che precede abitualmente le sue crisi. Il secondo episodio era invece caratterizzato da alterazione precoce del linguaggio e successiva rottura del contatto, senza alcun sintomo premonitore. È stata inoltre registrata un'aura durante la quale risultava evidente un'attività prevalente nelle regioni anteriori non chiaramente lateralizzata. La RMN encefalo ha mostrato una lesione espansiva, verosimile neoplasia di basso grado, a sede frontale basale paramediana sinistra.

Proponiamo questo caso per discutere il ruolo della neoplasia paramediana nella genesi delle crisi bitemporali ed un'eventuale indicazione alla chirurgia.



AULA MAGNA

17:20 – 18:50 Soluzioni neurochirurgiche e follow-up a distanza

Coordinatori: *C.E. Marras – G. Rubboli*

17:20

Caso complesso di Sclerosi Tuberosa: riflessioni ed emozioni

B. Salis, A. Manca, F.L. Rocca, D.M. Simula, A. Consales, L. Ramenghi, M.G. Baglietto, L. Tassi, L. Castana, S. Sotgiu, M. Cossu, S. Casellato (Sassari, Genova, Milano)

17:38

Crisi gelastiche in un caso di epilessia sintomatica di displasia IIIb

E. Rebessi, N. Specchio, L. Fusco, A. De Benedictis, C. Marras, F. Vigevano, O. Delalande (Roma)

17:56

Un caso di sindrome di Charles-Bonnet dopo lobectomia temporale

G. Capocitti, A. Mariottini, D. Marino, B. Pucci, A. Cerase, R. Rocchi, G. Vatti (Siena)

18:14

Epilessia focale farmacoresistente in paziente con angioma cavernoso insulare destro: quale approccio chirurgico?

G. Didato, F. Deleo, S. Beretta, M. Casazza, G. Tringali, M. de Curtis, F. Villani (Milano)

18:32

Trattamento con Gamma Knife di lesione temporo-mesiale: utilità della localizzazione di sorgente con EEG ad alta densità?

A. Del Felice, A. Nicolato, R. Foroni, S.F. Storti, P. Manganotti (Verona, Venezia)

18:50

Verifica dell'apprendimento con test ECM

Caso complesso di Sclerosi Tuberosa: riflessioni ed emozioni

**B.Salis, *A. Manca, *F.L. Rocca, *D.M. Simula, #A.Consales, °L.Ramenghi, ◊M.G. Baglietto, §L. Tassi, §L. Castana, *S. Sotgiu, §M. Cossu, *S. Casellato*

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

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

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

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

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

Le più comuni cause di epilessia farmaco-resistente sono le malformazioni dello sviluppo corticale (MCD), tra le quali l'emimegalencefalia (HME).

Obiettivo del nostro lavoro è mostrare il follow-up neuromotorio e il quadro elettroclinico di una paziente sottoposta, nei primi mesi di vita, ad emisferotomia funzionale destra per epilessia catastrofica, secondaria ad HME. Il caso offre punti di discussione riguardanti la gestione della terapia, i meccanismi neurofisiopatologici che sottendono alcuni aspetti clinici sopraggiunti e la possibilità di un ulteriore approccio chirurgico.

Bambina di attuali due anni e 4 mesi, presentata nella scorsa Riunione Policentrica, sottoposta, all'età di 2 mesi, ad intervento di emisferotomia funzionale perinsulare, per la comparsa di crisi epilettiche subentranti farmaco-resistenti, secondarie ad HME destra.

Il riscontro di HME e raddoppiamenti cardiaci ha fatto ipotizzare la possibilità di Sclerosi Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex -TSC).

Il follow-up clinico, a due anni dall'intervento chirurgico, evidenzia una emiparesi facio-brachio-crurale sinistra e ritardo dello sviluppo psicomotorio. Ottima la relazione. Le Video-EEG poligrafiche eseguite sino ad oggi, hanno sempre mostrato invariato il quadro di ipsaritmia destra, con prevalenza dei parossismi sulla regione occipitale dalla quale, sin dai primi mesi successivi all'intervento, si sono registrate crisi focali, mai associate a corrispettivo clinico.

All'età di 5 mesi (a tre mesi dall'intervento) sono comparsi spasmi epilettici, simmetrici, controllati con Vigabatrin (VGB), 80 mg/kg/die, sospeso ad un anno e 9 mesi. Attualmente, ha sospeso il Fenobarbital (PB), che assumeva sin dall'esordio dell'epilessia. Dall'età di 1 anno e 10 mesi, sono comparsi sporadici movimenti di natura non epilettica, all'arto superiore omolaterale alla HME, coinvolgenti anche il tratto cervicale, talora con componente torsionale. L'indagine genetica su TSC ha concluso per una mutazione de novo, su TSC2, patogena, non ancora descritta in letteratura.

La presenza di HME, nella nostra paziente, è determinata dalla mutazione di TSC2. Questo gene, insieme al gene TSC1, inibisce l'mTOR (mammalian Target of Rapamycin), promotore della crescita cellulare. L'insorgenza degli spasmi in età tipica per la TSC, la loro simmetria, la buona risposta al VGB e la non recidiva alla sospensione, sin dal loro esordio, avevano fatto ipotizzare una correlazione con la TSC piuttosto che con l'HME. Per quanto riguarda le manifestazioni parossistiche non epilettiche (distonie?), la nostra ipotesi è che possano essere generate da uno squilibrio, a favore di stimoli eccitatori glutammatergici e GABAergici, determinato dall'azione dell' mTOR. La persistenza di un'area occipitale destra così elettricamente attiva, all'interno dell'HME, può influenzare negativamente l'emisfero controlaterale, seppur disconnesso, generando campi elettrici? Potremmo ipotizzare una trasmissione attraverso correnti eפטiche? In quest'ottica, porteremo alla discussione l'opportunità di asportare la suddetta area.

Crisi gelastiche in un caso di epilessia sintomatica di displasia IIIb

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

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

Le crisi gelastiche (GS) sono episodi ricorrenti e stereotipati in cui la componente principale è il sorriso. Sono rare (meno dell'1% di tutte le crisi) e in genere sintomatiche di amartoma ipotalamico. Vengono tuttavia riportati alcuni rari casi in letteratura in cui le GS sono sintomatiche di lesioni frontali, temporali e più raramente parietali.

Descriviamo il caso di un paziente di 10 anni, con epilessia sintomatica di displasia focale fronto-basale sinistra che ha presentato crisi gelastiche.

All'età di 3 anni comparsa al risveglio di crisi epilettiche farmaco resistenti caratterizzate da fissità di sguardo, ipertono generalizzato, retrovulsione dei globi oculari. Nei mesi successivi comparivano sempre al risveglio di crisi ipermotorie, L'EEG ictale indicava l'esordio delle crisi a partire dalla regione frontale sinistra sede della lesione. L'EEG interictale mostrava anomalie epilettiformi a sede frontale sinistra. A distanza di circa 2 anni dall'esordio dell'epilessia comparivano crisi gelastiche al risveglio caratterizzate da stiramento della rima buccale.

In considerazione della farmaco resistenza e della concordanza dei dati clinici, EEG e neuro radiologici circa l'origine degli episodi epilettici dalla lesione fronto basale sinistra, il paziente veniva sottoposto ad intervento di resezione dell'area lesionale. A distanza di 18 mesi dall'intervento il paziente è libero da crisi e non assume terapia. L'EEG interictale non presenta anomalie epilettiformi.

All' esame istologico veniva posta diagnosi di displasia focale di tipo IIb associata ad aree di microgangliocitoma (Displasia IIIb)

Il nostro caso è un'ulteriore segnalazione della possibilità dell'origine delle crisi gelastiche dal lobo frontale e della possibile associazione di displasia e tumori di basso grado. Offre quindi la possibilità di riflessione e discussione sugli ancora poco conosciuti circuiti che sottendono il sorriso, e sulla origine comune attraverso l'attivazione di mTor di dispalsie di tipo IIb e tumori di basso grado.

Un caso di sindrome di Charles-Bonnet dopo lobectomia temporale

G. Capocchiti, A. Mariottini, D. Marino, B. Pucci, A. Cerase, R. Rocchi, G. Vatti

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

La sindrome di Charles-Bonnet è un disordine caratterizzato dalla comparsa di allucinazioni complesse, persistenti o ripetitive, in assenza di patologia psichiatrica sottostante, che si verifica soprattutto in conseguenza di affezioni di pertinenza oculistica (degenerazione maculare, glaucoma) e più raramente come sequela transitoria di interventi neurochirurgici, soprattutto a carico delle regioni temporo-occipitali. Criteri diagnostici aggiuntivi includono la consapevolezza della natura irrealistica di tali fenomeni, assenza di allucinazioni in altre modalità sensoriali ed esclusione di abuso di sostanze o disturbi del sonno. Descriviamo il caso di una paziente di 38 anni, sottoposta ad intervento di lobectomia temporale sinistra per una epilessia farmaco-resistente sintomatica di sclerosi dell'ippocampo, che dalla prima giornata post-operatoria ha lamentato la comparsa di fenomeni visivi complessi (sottoforma di volti dalla morfologia distorta, persone in movimento simili a fantasmi, oggetti oppure paesaggi bucolici), senza valenza emotiva e verso i quali si presentava pienamente critica. Una RM encefalo eseguita nel periodo post operatorio mostrava un'alterazione di segnale compatibile con sofferenza ischemica a carico del giro fusiforme e della regione temporale inferiore, con evidenza di parziale regressione ad un controllo eseguito a distanza di 6 giorni; un EEG effettuato al picco dei fenomeni visivi non mostrava elementi patologici. Le allucinazioni erano percepite nell'emicampo destro, con netta riduzione, fino alla scomparsa, dopo la chiusura volontaria o il bendaggio dell'occhio destro e sono parzialmente regredite nell'arco di due settimane, in assenza di trattamento farmacologico. La CBS è un evento verosimilmente sottostimato nel contesto degli interventi neurochirurgici a carico delle regioni temporo-occipitali, probabilmente a causa della reticenza a comunicare il disturbo per il timore di una interpretazione "psichiatrica" della condizione. È importante quindi rassicurare circa la natura assolutamente benigna e transitoria del disturbo, che non richiede trattamento farmacologico.

Epilessia focale farmacoresistente in paziente con angioma cavernoso insulare destro: quale approccio chirurgico?

G. Didato, F. Deleo, S. Beretta, M. Casazza, G. Tringali, M. de Curtis, F. Villani*

*U.O. di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, * U.O. Neurochirurgia III, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" – Milano.*

L'epilessia rappresenta la principale manifestazione clinica nei pazienti con angiomi cavernosi, potendo risultare farmacoresistente in alcuni pazienti ed essere dunque il motivo preminente per intraprendere un trattamento chirurgico, indipendentemente dal rischio emorragico associato all'angioma cavernoso. La libertà dalle crisi viene ottenuta nel 75% dei pazienti, dato questo che pone l'attenzione sul ruolo del tipo di approccio chirurgico adoperato. Evidenze non univoche esistono in letteratura in merito alla necessità di una cortectomia associata alla lesionectomia di un angioma cavernoso, per ottenere il miglior outcome epilettologico post-chirurgico. Di tale aspetto discutiamo nel caso clinico in questione.

Uomo, anni 53, destrimane. Esordio delle crisi a 25 anni, con crisi focali sensitive all'emisoma sinistro, a partenza dall'arto inferiore oppure dall'arto superiore (mano) e successivamente coinvolgimento dell'altro arto omolaterale e dell'emivolto sinistro; l'intensità e la distribuzione del sintomo sensitivo mostrava una certa variabilità da una crisi all'altra; la durata di tali crisi era inizialmente piuttosto breve (1-2 minuti), poi negli anni il paziente riferisce che la durata si è prolungata fino anche a 15-60 minuti. Frequenza pluriquotidiana fin dai primi anni.

Dall'età di circa 35 anni le crisi focali sensitive sono state seguite da una alterazione dello stato di coscienza con perdita di contatto, staring, scialorrea, retroversione dei bulbi oculari, movimenti involontari arto superiore destro. Nella fase post-critica lieve e breve stato confusionale.

Il paziente è amnesico per le crisi con perdita di contatto o comunque non ricorda la sensazione iniziale anche se la riferisce ai testimoni, soprattutto da quando è stata iniziata la terapia antiepilettica (carbamazepina), dall'età di 39 anni. Successive terapie non sono state efficaci, dimostrandosi il paziente farmacoresistente. L'obiettività neurologica è nella norma. Durante il monitoraggio video-EEG abbiamo documentato rare anomalie epilettiformi temporali destre in sonno e tre crisi abituali, che mostrano un esordio della scarica in sede temporale destra, ma con un evidente coinvolgimento anche delle derivazioni temporali di sinistra, dove in un caso la scarica prevale nei primi secondi della crisi. Il paziente ha avvisato tutte le crisi, pur avendo amnesia completa per l'accaduto alla fine. La RM encefalo mostra un angioma cavernoso in sede insulare posteriore destra, fino all'area limitrofa alla capsula interna. La PET cerebrale non mostra alterazioni significative.

Discutiamo, anche facendo riferimento ai dati disponibili in letteratura e a dati della nostra casistica, delle possibili strategie chirurgiche da adottare per ottenere una libertà da crisi in questo paziente: pura lesionectomia (se possibile una lesionectomia completa, data la sede) o lesionectomia associata a cortectomia? Discutiamo inoltre del possibile ruolo del lobo temporale destro nell'epilettogenesi di questo paziente, anche dopo una lesionectomia.

Trattamento con Gamma Knife di lesione temporo-mesiale: utilità della localizzazione di sorgente con EEG ad alta densità?

A. Del Felice¹, A. Nicolato², R. Foroni², S.F. Storti¹, P. Manganotti^{1,3}

1) Dipartimento di Scienze Neurologiche e Motorie, Sezione di Neurologia, Università di Verona

2) Neurochirurgia d.U., Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

3) Dipartimento di Neurofisiologia, IRCCS S Camillo, Venezia

L'epilessia temporo-mesiale è la forma più comune tra le epilessie farmaco-resistenti, causata più frequentemente da sclerosi ippocampale, ed in casi meno frequenti da lesioni (cavernomi, malformazioni arterovenose, tumori sopratentoriali). Il trattamento convenzionale, che si basa sulla lobectomia temporale anteriore (Wiebe et al., 2001), si contrappone al trattamento tramite radiochirurgia stereotassica (Leksell Gamma Knife (Elekta AB, Stockholm, Sweden), una metodica non invasiva basata sulla capacità delle radiazioni ionizzanti di penetrare in profondità danneggiando il DNA cellulare. La centratura dei fasci di radiazioni è calcolata sulla base della lesione anatomica. Qui presentiamo un caso di associazione dello studio di localizzazione di lesione sopratentoriale con ricostruzione della sorgente dati EEG a 256 canali su RMN del paziente nella determinazione della centratura. L'analisi di sorgente (ESI: electrical source imaging), derivante da registrazioni EEG ad alta densità sullo scalpo, permette di stimare la localizzazione all'interno del volume cerebrale delle sorgenti elettriche generanti una particolare attività corticale. A nostra conoscenza, questo è il primo caso di studio di attività lesionale per trattamento con radiochirurgia.

Paziente maschio di 44 anni, presenta dai 12 anni crisi con frequenza settimanale, che esordiscono con sensazione di "sensazione di sentirsi strano", seguite da clonie occhio sinistro e distonia più marcata all'arto superiore sinistro. Non risponde se interpellato, riferisce però di non perdere contatto. A RMN cerebrale del 2004, viene descritta una lesione occupante spazio temporo-mesiale destra (ddcavernoma vs ganglioglioma) con aumento di volume ai controlli successivi. Lo studio con EEG a 256 canali evidenziava delle anomalie lente temporo-frontali destre, la cui ricostruzione di sorgente corticale localizzava nel giro frontale inferiore, pars opercularis, con alti valori di densità di corrente anche nel giro superiore del lobo temporale destro.

Sottoposto ad intervento con Gamma-Knife nel settembre 2010 (IE: 50%; DS 22 gray, DM 44 Gray) ha presentato una singola crisi sintomatica a 8 mesi di distanza dal trattamento, in concomitanza di importante edema cerebrale digitato temporo-fronto-parietale destro. Il paziente è attualmente libero da crisi (classe Engel IA).

La sorgente corticale, che genera le rare anomalie lente registrate, non presenta completa sovrapposizione con l'area lesionale anatomica, anche se potrebbe essere parte del circuito di spread della scarica. L'interessamento di questa area da parte dell'edema post-radiazione, supportato dalla scomparsa delle crisi, supporterebbe ciò. Si propone la discussione sull'accuratezza e precisione della ricostruzione di sorgente da anomalie lente e della loro proiezione su strutture profonde, nonché la possibilità di studio tramite tecniche di trattografia in casi analoghi di mismatch tra lesione anatomica e ricostruzione con ESI.



Policentrico

