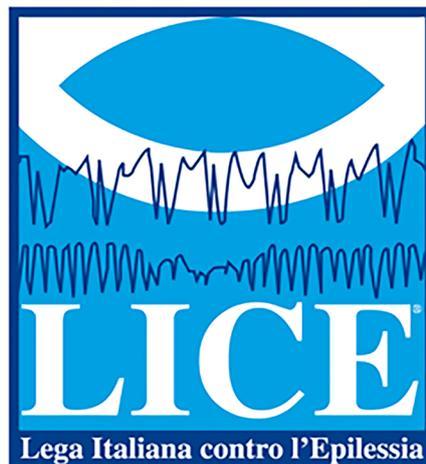


**RIUNIONE
POLICENTRICA
IN EPILETTOLOGIA
11-12 FEBBRAIO 2021**



Consiglio Direttivo LICE 2017-2020

Presidente

Oriano Mecarelli

Vicepresidente

Laura Tassi

Past President

Giuseppe Capovilla

Segretario

Carlo Andrea Galimberti

Tesoriere

Angela La Neve

Consiglieri

Vincenzo Belcastro

Francesca Bisulli

Giuseppe d'Orsi

Monica Lodi

Stefano Meletti

Nicola Specchio

Pasquale Striano

Comitato Tecnico Scientifico Policentrico 2021

Carmen Barba

Francesca Beccaria

Francesca Bisulli

Giuseppe Didato

Giuseppe d'Orsi

Angelo Labate

Monica Lodi

Carla Marini

Oriano Mecarelli

Stefano Meletti

Nicola Specchio

Pasquale Striano

Laura Tassi

Marina Trivisano

Aglaia Vignoli

Segreteria Organizzativa



CONGRESSI

SEGRETERIA LICE

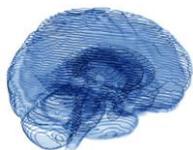
Via Nizza 45, 00198 Roma

Tel. 06 85 35 55 90

Fax 06 85 35 60 60

www.ptsroma.it/poli2021

segreteria.lice@ptsroma.it



Giovedì 11 febbraio

08:30

Apertura Assemblea dei Soci per avvio procedure elettorali

**La piattaforma delle votazioni per il rinnovo delle cariche societarie
resterà aperta dalle ore 09:30 alle ore 15:30**

Riunione Commissione Genetica

Moderatori: *Amedeo Bianchi (Arezzo), Pasquale Striano (Genova)*

08:45 – 09:45

Letture

Genomics of drug-response in epilepsy
Gianpiero Cavalleri (Dublino – IE)

09:45 – 10:15

Discussione sul fenotipo, casi insoliti

Una Sindrome di Doose inconsueta
A. Santangelo (Pisa)

**Epilessia focale farmaco resistente in paziente con lipomi cerebrali multipli
e polimicrogiria fronto-mesiale**
L. Volpi (Bologna)

**Epilessia, disabilità intellettiva severa e alterazioni multiorgano:
quale possibile spiegazione?**
N. Carli (Pisa)

**Hot water Epilepsy e mutazione troncante del gene SYN1:
è possibile pensare a una distinta sindrome epilettica?**
M. Picilli (Roma)

10:15 – 11:00

Studi collaborativi: aggiornamenti e nuove proposte

Studio funzionale di varianti in KCNB1
A. Riva, L. Ferrera (Genova)

Epilessie Miocloniche Progressive
S. Franceschetti, L. Canafoglia (Milano)

Storia naturale della Malattia di Lafora
R. Michelucci (Bologna)

Epilessie Temporali
C. Nobile (Padova)

Epilessie Focali (mTOR pathway)
L. Licchetta, T. Pippucci (Bologna)

FAME (mutazioni introniche)
A. Coppola (Napoli), L. Veneziano (Roma)

Registro nazionale pazienti GLUT-1
C. Marini (Ancona)

11:00 – 11:15

Pausa

Una sindrome di Doose inconsueta

A. Santangelo, N. Carli, A. Bonuccelli, D. Peroni, A. Orsini

Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa

La complessa gestione della sindrome di Doose rappresenta una sfida per l'epilettologo. Raramente questa può associarsi a crisi focali, che possono costituire un ulteriore elemento di difficoltà nel trattamento.

Andrea, all'età di undici mesi, ha presentato per circa un mese episodi caratterizzati da perdita del tono muscolare con cadute all'indietro della durata di pochi secondi, associate a mioclonie palpebrali e delle spalle. Tali episodi hanno progressivamente raggiunto la frequenza di quasi cinquanta al giorno. È stato pertanto condotto presso la nostra clinica.

Andrea presentava uno sviluppo psicomotorio normale.

Al video-monitoraggio elettroencefalografico continuo abbiamo registrato numerosi episodi elettroclinci con boufees generalizzate di punta-onda a 2-2,5 Hz, correlate clinicamente a crisi atoniche con retropulsione e caduta. Gli esami genetici (NGS e CGH-array) e le prove metaboliche sono risultati nella norma; la RM sostanzialmente normale. È stata pertanto intrapresa una terapia con Valproato e Clobazam, con buon controllo clinico.

Tuttavia, al decalage del Clobazam, Andrea ha sviluppato crisi generalizzate in corso di rialzo termico o all'immersione in acqua calda, interrotte talora con diazepam endorettale. Pertanto, è stato ripreso il trattamento con clobazam, seguito da levetiracetam, con beneficio clinico. Dai 2,5 anni Andrea ha quindi sviluppato ulteriori episodi critici focali con fissità oculare, deviazione dello sguardo, restrizione di coscienza e talora cianosi periorale di lunga durata, con frequenza di circa 1 al mese, in grappoli di 2-3 episodi.

Andrea, a quasi tre anni presenta una disabilità intellettiva moderata, linguaggio espressivo pressochè assente e ritardo dello sviluppo psicomotorio. Per tale motivo abbiamo avviato un'indagine esomica.

Bibliografia

1. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol.* 2010 Nov;52(11):988-93. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20722665.
2. Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Zhang B, Hirose S. Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic-astatic epilepsy. *Brain Dev.* 2014 Aug;36(7):613-9. doi: 10.1016/j.braindev.2013.08.009. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055341.
3. Trivisano M, Specchio N, Cappelletti S, Di Ciommo V, Claps D, Specchio LM, Vigeveno F, Fusco L. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):133-41. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.07.021. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21873030.

Epilessia focale farmaco resistente in paziente con lipomi cerebrali multipli e polimicrogiria fronto-mesiale

*L. Volpi, P. Riguzzi, M. Tappatà, E. Pasini, F. Blasioli, F. Bartiromo**, L. Albini Riccioli*, M. Maffei*, C. Tonon**, F. Santoro, R. Michelucci*

UOC Neurologia, IRCCS Istituto Scienze neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria

**UOC Neuroradiologia, IRCCS Istituto Scienze neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria*

***Programma Neuroimmagini Funzionali e Molecolari IRCCS Istituto Scienze neurologiche Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie Università di Bologna*

L'epilessia può associarsi sporadicamente a voluminosi lipomi intracranici, ai quali può essere generalmente attribuita. Presentiamo un caso e si effettua una revisione della letteratura per chiarire tale aspetto.

Paziente di 18 anni ambidestro. A 3 anni e mezzo crisi emiconvulsiva in ipertermia (ignoto il lato). A 4 anni una seconda generalizzata. A 6 anni crisi caratterizzata da risveglio e mioclonie palpebrali sinistre a coscienza conservata. Dai 6 anni episodi con sensazione di vuoto epigastrico fisso che riferisce, ipersalivazione, "dondolamento" del tronco, seguiti dai 10 anni da perdita di contatto, masticazione, necessità di afferramento. Frequenza attuale: mensile. Sensazioni epigastriche isolate plurimensili.

Esame Neurologico: nella norma

Esami Neurofisiologici: EEG intercritico: attività theta fronto-centrali destre. Nel sonno ritmi rapidi su Fp2-F4 e punte su C4. Talora punte su F7. EEG critico: attività theta ritmica inizialmente prevalente su F4-C4, Fp1-F8, Cz-Pz che successivamente può diffondere e prevalere sulle derivazioni fronto-temporali sinistre.

Neuroimmagini: Voluminoso lipoma interemisferico, ipogenesia del corpo calloso, polimicrogiria della corteccia fronto-mesiale bilaterale.

RM funzionale: ai task del linguaggio attivazione bilaterale in particolare delle aree del Broca e Wernike.

Terapia: Briviracetam 150 mg; Valproato 900 mg; Lamotrigina 250 mg

I dati clinici e strumentali suggeriscono una epilessia con crisi focali a possibile esordio dall'area fronto-mesiale/opercolare destra, in relazione alla polimicrogiria frontale mesiale. I lipomi intracranici possono associarsi ad altre alterazioni encefaliche strutturali che costituiscono la reale eziologia dell'epilessia. Tali lesioni associate possono sfuggire di fronte alla macroscopia del lipoma.

Bibliografia

- 1. Riferimenti Intracranial lipomas and epilepsy, T.Loddenkemper et Al, J Neurol 2006*
- 2. Riferimenti Pericallosal lipomas and cortical dysplasia masquerading as a glioma, Brian L. Anderson et Al, Cureus 2018*
- 3. Riferimenti Frontal lobe lipoma associated with cortical dysplasia and abnormal vasculature, O. Baskan et Al. The Neuroradiology J 2014*

Epilessia, disabilità intellettiva severa e alterazioni multiorgano: quale possibile spiegazione?

N. Carli, A. Bonuccelli, F. Pieroni, A. Santangelo, L. Biancalani, C. Paoli, I. Trambusti, D. Peroni, A. Orsini

Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa

Le malattie mitocondriali sono disordini metabolici derivanti da una disfunzione della catena respiratoria cellulare, causate da mutazioni geniche del DNA nucleare o mitocondriale. La loro eterogeneità clinica si caratterizza per un coinvolgimento neurologico, con ipomielinizzazione, epilessia, ipotonia e/o atassia, e di altri sistemi, in particolare il sistema endocrino (ipostaturalismo), gastrointestinale (epatopatie) e l'apparato visivo (retinopatia e cataratta)^{1,2}.

L. è un bambino con disabilità intellettiva, ipostaturalismo, epato- e colangiopatia, insufficienza pancreatica, displasia bilaterale dell'anca, cataratta bilaterale ed ipogammaglobulinemia. Ha eseguito indagini citogenetiche (cgh-array variante probabilmente non patologica ereditata), metaboliche con genetica per CDG (negative), fino ad analisi esomica (negativa). A 4 anni, esordio di epilessia con episodio critico focale prolungato, secondariamente generalizzato per cui si procedeva alla somministrazione di Diazepam endorettale. Per la persistenza della crisi focale, si decideva di somministrare midazolam endovena, con risoluzione della crisi.

Esami Neurofisiologici: il bambino veniva sottoposto a monitoraggio continuo vEEG. All'EEG si evidenziavano anomalie multifocali (complessi punta-onda e polipunta-onda centro-temporali con prevalenza destra)

Neuroimmagini: si eseguiva una risonanza magnetica dell'encefalo, che mostrava un quadro compatibile con ipomielinizzazione cerebrale diffusa, edema citotossico nel nucleo dell'ippocampo a sinistra, atrofia cerebellare ed assottigliamento del corpo calloso.

Terapia: si iniziava terapia con clonazepam e successivamente levetiracetam fino a 40 mg/kg/die.

Sulla base della clinica complessa, della progressione del coinvolgimento neurologico e delle neuroimmagini, si avviavano pannelli ngs epilessia e indagini mitocondriali (analisi intero genoma mitocondriale), tutt'ora in corso, nel sospetto di una malattia mitocondriale, come la sindrome di Leigh³.

Bibliografia

1. Chinnery PF. *Mitochondrial Disorders Overview*. 2000 Jun 8 [Updated 2014 Aug 14].
2. Lim A, Thomas RH. *The mitochondrial epilepsies*. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jan;24:47-52. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.021. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31973983.
3. Cecchini S, Regnicolo L, Polonara G, Sallei M, Cesaroni E, Tavoni MA, Zamponi N. *Leigh Syndrome: an MR Study of Three Cases*. *Neuroradiol J*. 2007 Feb 28;20(1):48-55. doi: 10.1177/197140090702000108. Epub 2007 Feb 28. PMID: 24299589.

Hot water Epilepsy e mutazione troncante del gene SYN1: è possibile pensare a una distinta sindrome epilettica?

M. Picilli¹, E. Musto¹, M.L. Gambardella¹, L. Lapenta², A. Capasso¹, O. Ricca¹, G. Cicala¹, F. Chieppa¹, M. Quintiliani¹, D. Battaglia¹

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, UOC Diagnosi e cura delle epilessie farmacoresistenti, IRCCS Fondazione Policlinico A. Gemelli-Roma

²Fondazione Don Gnocchi

Hot water epilepsy è una rara forma di epilessia con crisi riflesse, associata a differenti sindromi elettrocliniche ed eterogeneità genetica.

Bambino di sei anni, affetto da epilessia focale. Unicogenito nato da genitori non consanguinei. Gravidanza normodecorsa, perinatalità regolare e sviluppo psicomotorio nella norma. In anamnesi familiare, zio materno con disturbo di spettro autistico, disabilità intellettiva ed epilessia farmacoresistente.

Esordio critico a due anni e mezzo, con episodi al risveglio di arresto psicomotorio, sguardo fisso, movimenti masticatori, ipertono a carico degli AASS. Successivamente tali episodi sono diventati pluriquotidiani e si verificavano sempre dopo il contatto con l'acqua calda, nello specifico durante utilizzo di box doccia chiuso.

EEG intercritici seriatî con multifocalità (fronto-centro-temporale) ed attivazione in sonno. RM encefalo mostra una lieve asimmetria dei ventricoli laterali (destra>sinistra). Pannello NGS multigenico evidenzia mutazione in emizigosi Syn1 c.1439dupC , di cui anche la madre e lo zio materno affetto da epilessia sono risultati portatori.

Quadro clinico attuale caratterizzato da persistenza di crisi epilettiche focali riflesse e non, a frequenza plurimensile (3-4 episodi/mese) nonostante politerapia farmacologica (carbamazepina, clobazam e levetiracetam) e grave disturbo del comportamento.

Mutazioni missenso del gene Syn1 sono state descritte in maschi affetti da autismo ed epilessia focale. La descrizione del nostro caso supporta l'ipotesi che mutazioni troncanti dello stesso gene possano costituire entità fenotipiche distinte a trasmissione X-linked caratterizzate da variabilità del fenotipo epilettico intrafamiliare, crisi focali riflesse provocate dal contatto con l'acqua calda a esordio nella prima infanzia e peculiari aspetti comportamentali.

Bibliografia

1. D. K. Nguyen et al, 'X-linked focal epilepsy with reflex bathing seizures: Characterization of a distinct epileptic syndrome' *Epilepsia*, 56(7):1098–1108, 2015
2. A. Fassio et al, 'SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function' *Human Molecular Genetics*, 2011, Vol. 20, No. 12, 2297–2307
3. A. Peron et al, 'Letter: Hot water epilepsy and SYN1 variants' *Epilepsia*

- 11:15 – 12:15** **Videosession: urgenze epilettologiche**
Moderatori: *Monica Ferlisi (Verona), Stefano Meletti (Modena)*
- Presentazione di casi clinici*
- 11:15** **Stato epilettico focale ed epilessia farmacoresistente sintomatica di encefalite autoimmune associata ad anticorpi anti GAD**
L. Di Vito, F. Bisulli, L. Licchetta, B. Mostacci, V. Menghi, L. Ferri, M. Romoli, A. Zaniboni, MP. Giannoccaro, A. Zini, R. Liguori, P. Tinuper (Bologna)
- 11:30** **Delirium ipercinetico come espressione di Stato Epilettico De Novo**
A. Sabetta, M.T. Di Claudio, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia)
- 11:45** **Correlazioni anatomo-elettro-cliniche in una crisi con allucinazione autoscopica registrata in SEEG**
D. Fonti, S. Lagarde, J. Scholly, A. Lepine, D. Scavarda, M. Puligheddu, F. Bartolomei (Cagliari, Marsiglia - FR)
- 12:00** **Da crisi inibitorie a crisi ipermotorie. Descrizione di un caso clinico**
G. Turchi, G. Giovannini, E. Iori, N. Orlandi, MC. Cioclu, J. Rossi, AE. Vaudano, S. Meletti (Modena)
- 12:15 – 12:30 Pausa
- 12:30 – 14:30** **Corso di Aggiornamento**
Elettroencefalografia: attualità e prospettive future
Moderatori: *Umberto Aguglia (Catanzaro), Laura Tassi (Milano)*
- 12:30** **EEG nella pratica clinica: approccio evidence-based**
E. Ferlazzo (Catanzaro)
- 12:50** **EEG nella diagnosi e nel follow up**
CA. Galimberti (Pavia)
- 13:10** **EEG nelle urgenze**
O. Mecarelli (Roma)
- 13:30** **EEG nella fase pre-chirurgica dell'epilessia**
G. Di Gennaro (Pozzilli)
- 13:50** **EEG nel futuro: nuove tecniche e analisi del segnale**
S. Meletti (Modena)
- 14:10** **Discussione**
- 14:30 – 14:45 Pausa

Stato epilettico focale ed epilessia farmacoresistente sintomatica di encefalite autoimmune associata ad anticorpi anti GAD

L. Di Vito¹, F. Bisulli^{1,2}, L. Licchetta^{1,2}, B. Mostacci¹, V. Menghi², L. Ferri², M. Romoli¹, A. Zaniboni¹, MP. Giannoccaro², A. Zini¹, R. Liguori^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

²DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna

Presentiamo un caso di encefalite autoimmune (1) ad esordio subdolo con evoluzione in stato epilettico focale, scarsamente responsivo alle terapie.

Donna di 31 anni affetta da tiroidite di Hashimoto.

Esordio in sonno di 4 episodi nella stessa notte caratterizzati da risveglio improvviso con sensazione olfattiva sgradevole, nausea e cefalea della durata di 30 secondi. Dal giorno seguente tali episodi si associano a sensazione di calore ascendente all'emisoma destro e déjà-vu. La paziente si reca in PS: TC encefalo ed EEG risultano negativi, iniziata comunque terapia con Clonazepam. Nei giorni seguenti gli episodi diventano pluriquotidiani. A 6 giorni dall'esordio la paziente presenta un episodio, della durata di 2 ore, caratterizzato da cacosmia, cefalea, nausea, visione di flash luminosi e metamorfopsia. L'EEG eseguito in urgenza documenta uno stato epilettico focale occipitale destro, trattato con Diazepam 10 mg, Fenitoina 1000 mg e Levetiracetam 2000 mg ev. La RMN encefalo (a 8 giorni dall'esordio) evidenzia alterazioni di ippocampo e amigdala bilaterali, maggiori a destra con contrast enhancement. L'esame del liquor rivela pleiocitosi e bande oligoclonali esclusivamente liquorali. Riscontrati anticorpi anti GAD su siero e liquor ad alto titolo. Iniziata terapia steroidea e con Immunoglobuline ev con parziale riduzione delle crisi (da 20/die a 10/die). Successivamente sottoposta ad altri 3 cicli di Immunoglobuline ev e un ciclo di Rituximab. Lo screening oncologico (TC e PET total body) è negativo. A distanza di 10 mesi dall'esordio clinico, in terapia con Lamotrigina, Clobazam e Lacosamide, la paziente continua a presentare crisi pluriquotidiane e lamenta lievi deficit mnesici.

Bibliografia

1. Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404.



Delirium ipercinetico come espressione di Stato Epilettico De Novo

A. Sabetta, M.T. Di Claudio, C. Avolio, G. d'Orsi

Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, Policlinico Riuniti, Foggia

Paziente di 85 anni con decadimento cognitivo di grado moderato, giunge al PS per la comparsa da alcuni giorni di stato confusionale e marcata agitazione psico-motoria; esegue TAC cranio ed esami emato-chimici che non documentano evidenti alterazioni, e viene trattato con farmaci antipsicotici. Dopo circa 24 ore, il paziente giunge al nostro reparto per stato soporoso ed afasia, alternati ad agitazione psico-motoria e ad allucinazioni visive.

Il paziente viene sottoposto a monitoraggio video-EEG/poligrafico prolungato con documentazione di frequenti e prolungate sequenze ritmiche e reclutanti di anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporo-occipitali di destra e, asincrone, di sinistra. Uno studio liquorale con esame colturale, virologico, e studio dei markers di neuro-degenerazione e autoimmunitari risulta nella norma. La RMN encefalo documenta la presenza di alterazione di segnale, iperintenso nelle sequenze a TR lungo, a carico di entrambi i talami e della regione parieto-temporo-occipitale degli emisferi cerebrali, più accentuata a destra, con associata restrizione della diffusione.

Il paziente viene trattato con diazepam (20 mg in bolo e.v.) e lacosamide (400 mg e.v.) con graduale miglioramento del quadro elettro-clinico. Una RM encefalo di controllo a dieci giorni documenta una riduzione dell'alterazione di segnale da sofferenza corticale temporo-parieto-occipitale bilaterale e dei talami.

I punti in discussione sono:

- 1- il delirium ipercinetico come manifestazione clinica di stato epilettico de novo;
- 2- il corrispettivo Video-EEG/poligrafico e di RM encefalo.

Correlazioni anatomico-elettro-cliniche in una crisi con allucinazione autoscopica registrata in SEEG

D. Fonti^{1,2}, S. Lagarde^{2,3}, J. Scholly^{2,3}, A. Lepine⁴, D. Scavarda⁵, M. Puligheddu⁶, F. Bartolomei^{2,3}

¹Dipartimento di scienze biomediche, Università degli studi di Cagliari, Cagliari

²Servizio di Epilettologia e Ritmologia cerebrale, ospedale “La Timone”, APHM, Marsiglia, Francia

³Institut de Neurosciences des Systèmes, INSERM, Università Aix Marseille, Marsiglia, Francia

⁴Servizio di Neurologia pediatrica, ospedale “La Timone”, APHM, Marsiglia, Francia

⁵Servizio di Neurochirurgia pediatrica, ospedale “La Timone”, APHM, Marsiglia, Francia

⁶Dipartimento di scienze mediche e sanità pubblica, Università degli studi di Cagliari, Cagliari

I fenomeni autoscopici sono caratterizzati dal vedere un'immagine di se stessi nello spazio extrapersonale. Questi fenomeni sono rari e le strutture cerebrali che producono questi fenomeni non sono ancora pienamente identificate.

Discutiamo il caso di una paziente di 14 anni che ha presentato una crisi con allucinazione autoscopica durante monitoraggio SEEG.

Esordio delle crisi a 12 anni, caratterizzate da sensazione cefalica, eccezionalmente fenomeni autoscopici, arresto comportamentale, deviazione di capo e tronco a sinistra, automatismi verbali, talvolta lieve alterazione della consapevolezza e postura tonica della mano destra. Farmacoresistenza ab initio con crisi plurisettimanali e talvolta diffusione bilaterale T/C.

Esame Neurologico: destrimane, deficit della memoria uditiva e nelle abilità spaziali e di calcolo.

Esami Neurofisiologici: registrate crisi con scariche ictali massime sugli elettrodi C3-P3 e T5; f-RM mostra una verosimile dominanza sinistra, confermata con WADA test.

Neuroimmagini: RM: polimicrogiria perisilviana bilaterale; PET: ipometabolismo, temporale interno di sinistra che si estende alla giunzione temporo-parieto-occipitale (TPO).

Eseguito impianto con elettrodi intreccerebrali temporo-insulo-parietale bilaterale, prevalente a sinistra.

Registrati episodi critici abituali e un episodio con allucinazione autoscopica. Durante tale episodio sono state osservate scariche rapide nella corteccia polimicrogirica sinistra (nella parte inferiore del solco intraparietale) e nella corteccia insulare postero-superiore omolaterale con rapida diffusione alla giunzione TPO e alla corteccia malformativa controlaterale.

Sottoposta a cortectomia parieto-insulare sinistra. Libera da crisi (9 mesi di follow-up).

Il nostro caso conferma il coinvolgimento del lobulo parietale inferiore, giunzione TPO e insula posteriore nella genesi dell'allucinazione autoscopica.

Si porta in discussione la documentazione SEEG per la peculiarità del fenomeno.

Bibliografia

- 1. Devinsky O, Feldmann E, Burrowes K, Bromfield E: Autoscopical phenomena with seizures. Arch Neurol 1989, 46(10):1080-*
- 2. Anzellotti et al.: Autoscopical phenomena: case report and review of literature. Behavioral and Brain Functions 2011 7:2*
- 3. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. Brain. 2008 Jul;131(Pt 7):1818-30.*
- 4. Jonas J, Maillard L, Frismand S, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Rossion B, Vignal JP. Self-face hallucination evoked by electrical stimulation of the human brain. Neurology. 2014 Jul 22;83(4):336-8.*

Da crisi inibitorie a crisi ipermotorie. Descrizione di un caso clinico

G. Turchi¹, G. Giovannini^{1,2}, E. Iori^{1,3}, N. Orlandi^{1,3}, MC. Cioclu^{1,3}, J. Rossi^{1,3}, AE. Vaudano¹, S. Meletti^{1,3}

¹Unità di Neurologia, OCB, Modena

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

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

Descriviamo il caso di un paziente di 18 anni, con un'epilessia focale farmacoresistente con crisi morfeiche ed esordio nell'infanzia. La storia epilettologica ha inizio a 5 anni con una crisi morfeica in cui sono riferite clonie all'arto superiore destro e successiva evoluzione "tonico-clonica". Da allora, episodi plurisettimanali, anche in grappoli, sempre ad esordio dal sonno. Occasionalmente, il paziente ha una sensazione prodromica di "tremore" all'arto superiore destro.

Esame Neurologico: si osservano cedimenti irregolari dell'arto superiore destro durante il mantenimento del Barrè; minima ipostenia contro resistenza del bicipite e tricipite destro. Ipoestesia soggettiva agli arti di destra. Lieve frenage a destra.

Valutazione neuropsicologica: paziente ambidestro. Alterazioni delle prove che richiedono output verbale.

Esami Neurofisiologici: il monitoraggio V-EEG mostra anomalie intercritiche in regione fronto-centrale sinistra. Sono stati registrati numerosi episodi critici a partenza dalle regioni fronto-centrali di sinistra, caratterizzati da ipostenia ed atassia all'arto superiore destro, mioclonie negative. Al termine non si osservano disturbi dell'eloquio. La traccia EMG mostra reperti compatibili con mioclono epilettico negativo. Registrati due episodi maggiori, caratterizzati da iniziali fenomeni motori seguiti da ipertono estensorio dell'emilato destro e movimenti ipercinetici dell'arto inferiore sinistro.

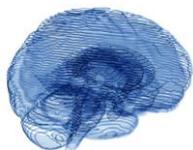
Neuroimmagini: dubbia sfumata iperintensità cortico-sottocorticale in corrispondenza della circonvoluzione rolandica sinistra.

Terapia attuale: Carbamazepina 400 mg/die; Perampanel 8 mg; Lacosamide 400mg/die; Valproato 1000 mg/die.

Proponiamo questo caso per gli aspetti peculiari che presenta dal punto di vista clinico, neurofisiologico e neuroradiologico.

Bibliografia

1. *Atonic phenomena in focal seizure: nomenclature, clinical findings, and pathophysiological concepts.* Stjepana Kovac, Beate Diehl. *Seizure* 2012 Oct;21(8):561-7. doi: 10.1016/j.seizure.2012.06.004. Epub 2012 Jul 11.
2. *Epileptic negative myoclonus and brief asymmetric tonic seizures. A supplementary sensorimotor area involvement for both negative and positive motor phenomena.* Meletti S, Tinuper P, Bisulli F, Santucci M. *Epileptic Disord.* 2000 Sep;2(3):163-8
3. *Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management.* G Rubboli 1, C A Tassinari. *Neurophysiol Clin.* Sep-Dec 2006;36(5-6):337-43. doi: 10.1016/j.neucli.2006.12.001. Epub 2007 Jan 23.



- 14:45 – 16:00** **Epilettologia in età adulta – I parte**
Moderatori: *Valentina Chiesa (Milano), Carlo Andrea Galimberti (Pavia),
Filippo Sean Giorgi (Pisa)*
- Presentazione di casi clinici*
- 14:45** **Epilessia ad esordio tardivo come prima manifestazione di angiopatia amiloide cerebrale sporadica**
*C. Lobianco, M. Ascoli, G. Mastroianni, S. Gasparini, V. Cianci, S. Neri,
E. Ferlazzo, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)*
- 15:00** **Stato epilettico focale in un caso di angiopatia amiloide cerebrale con preminente interessamento meningeo**
R. Renna (Napoli)
- 15:15** **Stato epilettico non convulsivo (NCSE) focale in un paziente con Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation (CAA-ri)**
M. Russo, G. Salomone, J. Rossi, R. Pascarella, M. Zedde, F. Valzania, R. Rizzi (Reggio Emilia, Modena)
- 15:30** **Encefalite anti-NMDAR in corso di gravidanza: gestione diagnostico-terapeutica ed outcome materno-fetale**
*F. Dono, R. Speranza, G. Evangelista, G. Scorrano, R. Venditti, M. Onofri,
F. Anzellotti (Chieti, Pescara)*
- 15:45** **Encefalite con anticorpi anti-NMDAR: gestione delle manifestazioni motorie involontarie con tramadolo**
S. M. Lazzarin, M. Vabanesi, G. Cecchetti, G. Fanelli, F. Minicucci, M. Filippi (Milano)
- 16:00 – 16:05** Pausa

Epilessia ad esordio tardivo come prima manifestazione di angiopatia amiloide cerebrale sporadica

C. Lobianco^{1,2}, M. Ascoli², G. Mastroianni¹, S. Gasparini^{1,2}, V. Cianci¹, S. Neri^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2,3}, U. Aguglia^{1,2,3}

¹Regional Epilepsy Centre, Great Metropolitan “Bianchi-Melacrino-Morelli Hospital”, Reggio Calabria

²Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Græcia University of Catanzaro

³Institute of Molecular Bioimaging and Physiology, National Research Council, Catanzaro

L'angiopatia amiloide cerebrale sporadica (AAC) è una vasculopatia cerebrale causata da depositi di A β amiloide nella parete dei vasi corticali e leptomeningei (1). Le crisi epilettiche sono una manifestazione poco comune dell'AAC. In letteratura infatti pochi lavori riportano questa associazione.

Paziente: uomo, 56 anni, giungeva alla nostra osservazione per una singola crisi focale con evoluzione tonico-clonica bilaterale. Esame obiettivo neurologico: nella norma. EEG standard: anomalie epilettiformi a sede centrale destra. RM encefalo: sequenze standard (T1, T2, FLAIR): modesta leucaraiosi. Sequenze SWI e GE: mostravano siderosi superficiale corticale localizzata nel solco precentrale di destra e multipli microsanguinamenti cerebrali.

La Task force dell'ILAE per le neuroimmagini suggerisce l'uso di sequenze SWI o GE esclusivamente nel sospetto di tumori, malformazioni vascolari o processi infettivi (2). Il caso descritto evidenzia l'importanza di eseguire tali sequenze anche in pazienti con epilessia ad esordio tardivo da causa “sconosciuta” al fine di un corretto inquadramento diagnostico/terapeutico.

Bibliografia

1. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49:491-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990.
2. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koeppe MJ, Hogan RE, Jackson GD, Federico P, Labate A, Vaudano AE, Blümcke I, Ryvlin P, Bernasconi N (2019) Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 60:1054-1068. doi:10.1111/epi.15612.

Stato epilettico focale in un caso di angiopatia amiloide cerebrale con preminente interessamento meningeo

R. Renna

UOSC Neurologia – Stroke Unit, Ambulatorio per l'Epilessia post-ricovero; AORN "A. Cardarelli", Napoli

L'angiopatia amiloide cerebrale (AAC) è una vasculopatia cerebrale da depositi di peptidi A β -amiloidi nella parete dei vasi corticali e leptomeningei.[1] Colpisce gli anziani ed è una causa frequente di emorragia cerebrale lobare spontanea.[2] Altre frequenti manifestazioni sono la compromissione cognitiva, gli episodi di deficit focale transitorio e le crisi epilettiche.

Una donna di 73 anni è condotta in Pronto Soccorso per l'improvvisa comparsa di alterazione dello stato di coscienza e disturbo del linguaggio. In anamnesi: ipertensione; morbo di Basedow; cinque episodi negli ultimi sette mesi di parestesie emisomiche destre di pochi secondi, a risoluzione spontanea. Durante le indagini neuroradiologiche in Pronto Soccorso comparsa di crisi subentranti focali motorie con clonie dell'emisoma destro e deviazione del capo e dello sguardo verso destra, trattate con Diazepam e Lacosamide 200 mg.

Paziente soporosa. Nessuna produzione verbale. Clonie subcontinue emisomiche destre.

EEG a 12 h: Attività elettrica cerebrale mal modulata e rallentata; anomalie lente focali sulle regioni temporali sinistre.

EEG a 24 h: Modeste anomalie lente sulle regioni temporali sinistre frammiste a potenzialità epilettiformi sulle stesse regioni.

MRI encefalo: iperintensità di segnale in FLAIR in corrispondenza dei solchi cerebrali della convessità fronto-temporo-parietale di sinistra che parzialmente restringono in diffusione. Intensa impregnazione post-contrastografica meningeale dei solchi della convessità fronto-temporo-parietale sinistra. Blooming di segnale in SWI e GRE-T2 tipo micro e macrobleeds.

Terapia alla dimissione: Lacosamide 200 mg bid; Levetiracetam 500 mg bid; Desametasone 4 mg bid.

L'estensivo work-up laboratoristico e radiologico ha permesso di escludere una genesi neoplastica e/o paraneoplastica, confermato l'ipotesi iniziale di AAC. L'AAC deve essere considerata nella diagnosi differenziale delle crisi epilettiche e, come nel nostro caso, nello stato epilettico di nuova insorgenza nell'anziano.

Bibliografia

1. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol.* 2011;70(6):871.
2. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review. *J Clin Neurol.* 2011; 7(1): 1-9.

Stato epilettico non convulsivo (NCSE) focale in un paziente con Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation (CAA-ri)

M. Russo¹, G. Salomone¹, J. Rossi², R. Pascarella³, M. Zedde¹, F. Valzania¹, R. Rizzi¹

¹*SOC di Neurologia-Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo-Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia*

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

³*SSD di Neuroradiologia-Dipartimento Diagnostica per immagini e Medicina di laboratorio-Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia*

Un sottogruppo di pazienti con CAA presenta con encefalopatia subacuta, cefalea e crisi epilettiche, iperintensità T2 della sostanza bianca sottocorticale alla RM ed evidenza neuropatologica di infiammazione vascolare e perivascolare (CAA-ri).

Uomo di 64 anni. In anamnesi ipertensione arteriosa, MGUS e ipotiroidismo. Ricoverato per insorgenza acuta di afasia di Wernicke. TC encefalo, angio TC e TC perfusionale nella norma. EEG: presenza subcontinua di complessi punta-onda periodici a 0.5-1 Hz con opposizione di fase su T5 e su P3 (NCSE focale). RM encefalo: diffuso ispessimento ed alterazione di segnale T2-iperintensa della corticale in sede temporale sinistra estesa fino alla transizione temporo-parietale, all'ippocampo ed al talamo posteriore, numerosi microbleeds corticali. TC total body negativa per lesioni neoplastiche primitive. PET FDG: ipometabolismo temporale laterale sinistro. Esame del liquor: iperprotidorrachia, BO uguali su siero e liquor, non pleiocitosi, negativi virus neurotropi, cellule neoplastiche e autoanticorpi contro antigeni intracellulari e di superficie, elevate tau e p-tau, beta-amiloide ridotta. Genotipo ApoE E4/E4. In corso autoanticorpi anti-beta-amiloide.

Il paziente veniva trattato con clobazam 30 mg e lacosamide 500 mg/die in associazione a metilprednisolone 1 g/5 giorni seguito da prednisone 75 mg a scalare. Gli EEG mostravano la risoluzione dello stato epilettico in circa 10 giorni con miglioramento del disturbo afasico e la RM documentava una riduzione dell'area di alterato segnale temporale sinistra.

In considerazione dell'evoluzione clinica e neuroradiologica e dei dati liquorali, è stato possibile formulare una diagnosi di CAA-ri probabile. La CAA-ri andrebbe considerata nella diagnosi differenziale delle encefalopatie autoimmuni che possono sostenere uno NCSE focale.

Bibliografia

- Coulette S et al. A Clinico-Radiological Study of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. Cerebrovasc Dis. 2019;48(1-2):38-44*
- Auriel E et al., Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. JAMA Neurol.2016;73(2):197-202*

Encefalite anti-NMDAR in corso di gravidanza: gestione diagnostico-terapeutica ed outcome materno-fetale

F. Dono¹, R. Speranza¹, G. Evangelista¹, G. Scorrano¹, R. Venditti¹, M. Onofri¹, F. Anzellotti²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università “G. D’Annunzio” di Chieti-Pescara

²Centro Epilessie, Ospedale Clinicizzato “SS Annunziata”, Chieti

L'encefalite anti-NMDAR rappresenta una delle forme più frequenti di encefalite autoimmune nelle giovani donne. Pochi report in letteratura descrivono la complessa gestione diagnostico-terapeutica dell'encefalite anti-NMDAR in corso di gravidanza che deve tener conto del benessere materno-fetale.

Presentiamo il caso di una donna di 29 anni, in 7° settimana gestazionale, giunta alla nostra osservazione per l'insorgenza di crisi focali motorie subentranti a carico dell'emivolto destro. La paziente veniva sottoposta ad EEG (anomalie lente con frammiste anomalie epilettiformi a sinistra), RMN encefalo (nella norma) e rachicentesi diagnostica (globuli bianchi: 8 cell/mm³; proterinorrachia e glicorrachia: nella norma; virus neurotropi su liquor: negativi; bande oligoclonali: negative). Veniva dunque impostata terapia con Levetiracetam 1000 mg x2/die. Nonostante la terapia anticomiziale, nel corso delle successive 72 ore, si osservava persistenza degli episodi focali motori ed esordio di agitazione psicomotoria con crisi di pianto ed affaccendamento afinalistico. Si effettuava quindi monitoraggio cEEG (ecordio con attività rapida reclutante in corrispondenza delle derivazioni fronto-centro-temporali di sinistra con successiva comparsa di attività critica), implementazione della terapia anticomiziale con Lacosamide 100 mg x2/die, nuovo controllo RMN encefalo (alterazione di segnale in FLAIR in sede temporo-fronto-parietale sinistra) e nuova rachicentesi diagnostica con riscontro di alto titolo di anticorpi anti-NMDAR, confermato anche su siero. La valutazione radiologica del tratto toraco-addomino-pelvico per la ricerca di neoplasie, risultava nella norma. La paziente effettuava trattamento steroideo ad alte dosi e successiva terapia di plasmaferesi con progressivo miglioramento del quadro neurologico. La gravidanza è stata normocondotta, in assenza di segni di distress fetale.

Bibliografia

1. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–165.
2. Kumar MA, Jain A, Dechant VE, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *Arch Neurol* 2010;67:884–887. *Riferimenti*
3. Kokubun N, Komagamine T, Hirata K. Pregnancy and delivery in anti-NMDA receptor encephalitis survivors. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(5):e40-e43.

Encefalite con anticorpi anti-NMDAR: gestione delle manifestazioni motorie involontarie con Tramadolo

S. M. Lazzarin^{1,2}, M. Vabanesi^{1,2}, G. Cecchetti^{1,2}, G. Fanelli¹, F. Minicucci¹, M. Filippi^{1,2}

¹*Servizio di Neurofisiologia, dipartimento neurologico e divisione Neuroscienze, IRCSS San Raffaele, Milano*

²*Università vita- Salute San Raffaele, Milano*

In corso di encefalite anti-NMDA-r sono frequentemente descritte manifestazioni motorie involontarie (MMI). Tali manifestazioni, ad eziopatogenesi sconosciuta, non traggono alcun beneficio dai comuni antiepilettici e non dispongono di un trattamento specifico¹.

Donna di 29 anni, precedentemente in buona salute, veniva ricoverata per un quadro clinico caratterizzato da crisi epilettiche subentranti, disturbo di coscienza associato ad uno stato mioclonico al volto e agli arti, tali da richiedere sedazione e conseguente trasferimento in TI. Anticorpi anti-NMDA-r venivano riscontrati ad alto titolo sia su liquor che su siero.

L'EEG evidenziava un pattern periodico di scariche epilettiformi con un'attività ad "extreme delta brush". La poligrafia combinata EEG-EMG non mostrava alcuna correlazione tra le MMI e le anomalie epilettiformi.

La RMN encefalo cmc documentava un'iperintensità a sede temporo-mesiale bilaterale, in assenza di enhancement post-contrastografico. LA PET-MRI mostrava un esteso ipometabolismo delle regioni posteriori.

La paziente veniva trattata con immunosoppressori di prima e di seconda linea in combinazione con farmaci antiepilettici, con miglioramento del quadro EEG ma non delle MMI. Un tentativo terapeutico con Tetrabenazina (25 mg/die) mostrava modifiche significative del quadro. Alla luce di alcuni studi in letteratura^{2,3}, veniva introdotto in terapia Tramadolo (100 mg x 4/die) con rapida scomparsa delle MMI e possibilità di sospendere progressivamente la sedazione profonda dopo oltre 5 mesi di ricovero.

La mancanza di correlazione tra le MMI e il tracciato EEG suggerisce un'origine sottocorticale delle stesse. Il buon controllo delle MMI con Tramadolo è supportivo del probabile ruolo inibitorio del farmaco sui recettori NMDA.

Bibliografia

1. Dalmau J. et al., *Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurology*, 2011
2. Minami k. et al., *The Tramadol metabolite O-dimethyl tramadol inhibits substance P-receptor functions expressed in Xenopus oocytes, J Pharmacol Sci*, 2011
3. Seifi A. et al., *Management of dyskinesia in anti-NMDAR encephalitis with Tramadol, Clinical Neurol. and Neurosurgery*, 2016

- 16:05 – 17:35** **Epilettologia in età adulta – II parte**
Moderatori: *Valentina Chiesa (Milano), Carlo Andrea Galimberti (Pavia),
Filippo Sean Giorgi (Pisa)*
- Presentazione di casi clinici*
- 16:05** **Un caso di crisi focali motorie subentranti come espressione di un processo infiammatorio cerebrale a verosimile eziologia disimmune**
G. Falcicchio, G. Boero, T. Francavilla, A. Alicino, R. Sgobio, M. Trojano, A. La Neve (Bari, Taranto)
- 16:20** **Comportamenti motori in sonno e risvegli con sensazione di paura, l'importanza della diagnosi differenziale tra disordini dell'arousal, epilessia sonno relata e disturbo del comportamento in sonno REM**
M. Figorilli, L. Tamburrino, R. Lecca, R. Coa, E. Casaglia, M. Puligheddu (Cagliari, Olbia)
- 16:35** **Peculiarità anatomico-elettro-cliniche di un paziente con Malattia di Unverricht-Lundborg**
L. Muccioli, F. Pondrelli, E. Matteo, L. Ferri, A. Farolfi, L. Licchetta, P. Tinuper, F. Bisulli (Bologna)
- 16:50** **Stato epilettico amaurotico e alterazioni RM occipitali reversibili**
F. Fortunato, O. Marsico, M. Sturniolo, A. Giugno, M. Trimboli, A. Labate, A. Gambardella (Catanzaro)
- 17:05** **Epilessia musicogenica in un caso di encefalite limbica paraneoplastica**
B. Orlando, A. Morano, M. Fanella, E. Cerulli Irelli, C. Colonnese, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Rieti, Pozzilli)
- 17:20** **Quando l'epilessia è il sintomo e non la causa: un caso di allucinosi complesse e delirio paranoideo ad esordio iperacuto ad origine multifattoriale**
L. Ricci, F. Narducci, M. Boscarino, J. Lanzone, G. Assenza, M. Tombini (Roma)
- 17:35 – 17:45** Pausa
- 17:45** **Annuncio componenti nuovo CD**
Chiusura Assemblea dei Soci

Un caso di crisi focali motorie subentranti come espressione di un processo infiammatorio cerebrale a verosimile eziologia disimmune

G. Falcicchio¹, G. Boero², T. Francavilla¹, A. Alicino¹, R. Sgobio¹, M. Trojano¹, A. La Neve¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e organi di Senso, Università di Bari

²Ambulatorio per l'Epilessia, S.C. di Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto

Donna di 19 anni, destrimane, nata a termine da parto distocico con forcipe. Sviluppo psicomotorio nella norma. Non familiarità per epilessia. A 18 anni comparsa improvvisa di mioclonie peribuccali destre ed atteggiamento distonico della lingua verso destra, a consapevolezza integra, il tutto della durata di alcuni minuti. Per la persistenza di tali episodi, divenuti subentranti, la paziente subiva ricovero e si sottoponeva ad EEG standard e videoEEG con registrazione di crisi elettrocliniche focali ad esordio temporale sinistro. La RM encefalo, inizialmente negativa, mostrava dopo alcuni giorni iperintensità di segnale in T2 della corteccia in corrispondenza del giro frontale inferiore di sinistra, delle aree premotorie ed in sede parietale omolaterali. Nel sospetto di processo infiammatorio ad eziologia immunomediata, si eseguiva rachicentesi diagnostica (pleiocitosi linfocitaria, presenza di 4 bande oligoclonali nel liquor) e ricerca su liquor e siero di virus e batteri (negativa), autoanticorpi (debole positività di anti-GluR3 su siero) ed ACE (12.672 pg/ml su siero). Eseguiva inoltre dosaggio degli oncomarkers (negativi) e TC total-body (negativa). Nessun beneficio dopo somministrazione di lacosamide, diazepam, midazolam, topiramato, clobazam e levetiracetam, per cui si tentava terapia immunoglobulinica senza successo. Con successivo bolo di fenitoina si otteneva parziale remissione delle crisi, che scomparivano completamente dopo ciclo cortisonico. A distanza di 4 settimane si assisteva a risoluzione del quadro neuroradiologico e negativizzazione dell'ACE. La terapia antiepilettica veniva ridotta a levetiracetam e fenitoina, con persistenza di libertà da crisi a 8 mesi dal ricovero. Si presenta il caso clinico per condividere l'iter diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

1. Steriade C et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020 Jul;61(7):1341-1351.

Comportamenti motori in sonno e risvegli con sensazione di paura, l'importanza della diagnosi differenziale tra disordini dell'arousal, epilessia sonno relata e disturbo del comportamento in sonno REM

M. Figorilli^{1,2}, L. Tamburrino^{1,2}, R. Lecca^{1,2}, R. Coa^{1,2,3}, E. Casaglia^{1,2}, M. Puligheddu^{1,2}

¹Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari

²Centro Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'adulto, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU Cagliari

³UO Neurologia, Mater Olbia Hospital, Olbia

Diverse patologie possono manifestarsi con episodi motori in sonno, quali l'epilessia ipermotoria sonno-relata (SHE), i disordini dell'arousal (DOA) e il Disturbo del comportamento in sonno REM (RBD).¹⁻³

Paziente di 47 anni inviata al nostro centro per sospetto RBD. In anamnesi: sonnambulismo infantile. Attualmente la paziente dorme con la madre, e da diversi anni, presenta episodi notturni in cui si sveglia di soprassalto, agitata e con sensazione di paura, non ricorda il contenuto dei sogni. La frequenza di tali episodi è plurisettimanale e spesso sono presenti più episodi per notte. La paziente lamenta sonnolenza diurna.

Esame Neurologico: Normale.

Video-polisonnografia (vPSG): sonno notturno con ridotta efficienza; elevata instabilità, fisiologica atonia muscolare durante il sonno REM; movimenti periodici degli arti inferiori di grado severo e rari eventi respiratori. Durante il sonno NREM sono stati registrati numerosi episodi caratterizzati da posture distoniche dei quattro arti, prevalenti a destra, irrigidimento del tronco, iperestensione delle mani, gesticolazioni stereotipate, e due episodi di arousal parossistico. Non anomalie bioelettriche specifiche.

RMN encefalo nella norma.

Nessuna terapia.

La SHE è caratterizzata da episodi motori variabili in complessità e durata, che occorrono principalmente durante il sonno NREM.¹ Le manifestazioni motorie in sonno della SHE possono consistere in posture distoniche, pattern motori complessi, ipercinetici, bizzarri e a volte associati a sintomi emotivi o comportamenti deambulatori, spesso non facilmente differenziali dalle manifestazioni associate ai DOA.¹ Nella diagnosi differenziale tra SHE, DOA e RBD è importante un'anamnesi approfondita e un'attenta analisi video-polisonnografica.^{2,4}

Bibliografia

1. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-1842. doi:10.1212/WNL.0000000000002666
2. Loddo G, Sessagesimi E, Mignani F, et al. Specific motor patterns of arousal disorders in adults: a video-polysomnographic analysis of 184 episodes. *Sleep Medicine*. 2018;41:102-109. doi:10.1016/j.sleep.2017.08.019
3. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. American Acad. of Sleep Medicine; 2014.
4. Proserpio P, Loddo G, Zubler F, et al. Polysomnographic features differentiating disorder of arousals from sleep-related hypermotor epilepsy. *Sleep*. Published online October 14, 2019. doi:10.1093/sleep/zsz166

Peculiarità anatomo-elettro-cliniche di un paziente con Malattia di Unverricht-Lundborg

L. Muccioli¹, F. Pondrelli¹, E. Matteo¹, L. Ferri¹, A. Farolfi², L. Licchetta², P. Tinuper^{1,3}, F. Bisulli^{1,3}

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

²Medicina Nucleare, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna

³IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

La Malattia di Unverricht-Lundborg è un'epilessia mioclonica progressiva caratterizzata da mioclono, crisi epilettiche, atassia e lieve disturbo cognitivo, con esordio tipico in età preadolescenziale.

Paziente maschio di 23 anni. A 11 anni comparsa di mioclono posturale e d'azione, ad andamento ingravescente. A 12 anni prima crisi epilettica tonico-clonica in veglia; da allora in terapia con valproato con buon controllo delle crisi (dai 19 anni qualche ricaduta). A 19 anni compare atassia della marcia ed artuale cui si associa, a 21 anni, disartria. Riscontro di amplificazione nel promotore di *CSTB* in eterozigosi composta.

Esame Neurologico: disartria, mioclono artuale posturale e di azione, dismetria ai 4 arti, marcia atassica parassitata da mioclonie.

V-EEG con poligrafia: abbondante attività theta bilaterale. Brevi bouffées di punte-onda diffuse prevalenti anteriormente. Attività posteriore inusuale subcontinua talora con aspetto parossistico reagente all'apertura degli occhi. Mioclonie prevalentemente d'azione senza correlato corticale.

RMN: lieve atrofia cerebellare.

FDG-PET: lieve diffusa ipofissazione corticale bilaterale e cerebellare, moderata frontale e talamica.

Terapia: Valproato 1000 mg/die, Levetiracetam 2000 mg/die, Clonazepam 30 gtt/die

Miglioramento significativo di mioclono e marcia in seguito ad assunzione moderata di alcool.

Presentiamo il caso di questo pz affetto da Malattia di Unverricht-Lundborg per discutere: i) il peculiare pattern EEG; ii) il miglioramento del disturbo motorio dopo assunzione di alcolici, fenomeno già descritto in alcuni casi di epilessia mioclonica progressiva¹; iii) il quadro FDG-PET, di cui ci sono segnalazioni solo aneddotiche²⁻³.

Bibliografia

- 1. Genton P, Guerrini R. Antimyoclonic effects of alcohol in progressive myoclonus epilepsy. Neurology 1990;40(9)*
- 2. Kondo T, et al. Unverricht-Lundborg disease manifesting tremulous myoclonus with rare convulsive seizures: a case report. Rinsho Shinkeigaku 2009;49(1):43-7*
- 3. Tanaka N, et al. Multimodal imaging finding in Unverricht-Lundborg disease. The Internet Journal of Neurology 2004;5(1)*

Stato epilettico amaurotico e alterazioni RM occipitali reversibili

F. Fortunato¹, O. Marsico¹, M. Sturniolo¹, A. Giugno¹, M. Trimboli¹, A. Labate^{1,2}, A. Gambardella^{1,2}

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

²Centro di Ricerca di Neuroscienze, Università degli studi Magna Graecia, Catanzaro

Lo stato epilettico (SE) amaurotico rappresenta una forma molto rara di stato epilettico non convulsivo, ed è caratterizzato da perdita più o meno completa del visus.

Un giovane di 18 anni (destrimane, studente V anno del liceo scientifico) affetto dall'età di 10 anni da epilessia focale occipitale familiare con fotosensibilità, in terapia antiepilettica con valproato + topiramato; nonostante il buon controllo delle crisi, iniziava a manifestare un disturbo del visus evoluto, nell'arco di 6-10 giorni, alla cecità bilaterale.

Visus motu manu bilateralmente, riflesso di minaccia assente, riflesso fotomotore diretto e consensuale presente bilateralmente.

L'EEG documenta uno SE focale caratterizzato da anomalie parossistiche sub-continue occipitali bilaterali.

La RM encefalo (3T) mostra iperintensità di segnale nelle sequenze T2 e FLAIR associata a restrizione della diffusività coinvolgenti la corteccia calcarina e i giri corticali occipitali bilateralmente. L'angio-RM arteriosa è risultata normale.

Un esaustivo studio di laboratorio incluso l'esame liquorale con ricerca di batteri, virus, anticorpi anti-antigeni neuronali di superficie è risultato negativo.

La terapia antiepilettica + cortisonica e.v. ha determinato la risoluzione dello SE con recupero completo del visus e risoluzione delle anomalie alla RM encefalo.

Lo stato epilettico amaurotico rappresenta una rara causa di cecità transitoria potenzialmente reversibile che deve essere considerata in un individuo con storia di epilessia ed improvviso deficit visivo. Rimangono da chiarire i meccanismi fisiopatologici scatenanti lo stato epilettico, nonché quelli correlati con le anomalie RM reversibili di alterata intensità della corteccia occipitale.

Bibliografia

1. Sawchuk KS, Churchill S, Feldman E, Drury I. Status epilepticus amauroticus. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1467-9.
2. Gilliam F, Wyllie E. Ictal amaurosis: MRI, EEG, and clinical features. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1619-21.

Epilessia musicogenica in un caso di encefalite limbica paraneoplastica

B. Orlando¹, A. Morano¹, M. Fanella^{1,2}, E. Cerulli Irelli¹, C. Colonnese³, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹Centro per la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università "La Sapienza", Roma

²UOC Neurologia, Ospedale "San Camillo de' Lellis", Rieti

³UOC Neuroradiologia, IRCSS "NeuroMed", Pozzilli (IS)

L'epilessia musicogenica (EM) è una rara forma di epilessia riflessa in cui le crisi sono provocate dalla musica. Nella sua patogenesi, sembra essere coinvolto un ampio network fronto-temporale, all'interno del quale le strutture temporo-mesiali giocano un ruolo cruciale¹. L'encefalite autoimmune è stata recentemente inclusa tra le cause di EM, grazie ad alcuni report di pazienti con positività anticorpale anti-GAD^{2,3}.

Un uomo di 25 anni, con diagnosi nel 2016 di encefalite limbica sieronegativa paraneoplastica (linfoma non-Hodgkin) e residua epilessia farmaco-resistente del lobo temporale, si presenta presso il nostro centro per lo sviluppo, nel 2018, di episodi caratterizzati da déjà-vu, brivido e allucinazioni gustative indotte dall'ascolto di brani musicali o dal suonare la chitarra.

Esame Neurologico: Negativo.

Un EEG delle 24 ore ha consentito la registrazione di cinque episodi critici indotti apparentemente dalla musica ad esordio temporale bilaterale. Successivamente, è stato eseguito un video-EEG prolungato, dove, durante l'ascolto di un brano hard-rock, il paziente ha presentato una crisi ad esordio temporale destro.

La RM evidenzia, in T2-FLAIR, un'iperintensità delle strutture mesiali del lobo temporale di sinistra, invariata rispetto alle precedenti.

Le crisi sono state resistenti a numerose associazioni terapeutiche. Attualmente, Lacosamide, Levetiracetam e Perampanel.

Questo caso evidenzia l'importanza di considerare l'encefalite autoimmune anche nel caso della comparsa di una epilessia musicogenica. Nonostante si presupponga che il contenuto emotivo sia fondamentale per l'esacerbarsi di questo tipo di crisi, nel nostro caso, è possibile ipotizzare che altre caratteristiche intrinseche alla musica (ritmo, armonia, melodia) possano costituirne il trigger, probabilmente favorito dalla lunga formazione musicale del paziente.

Bibliografia

1. Klamer S, Rona S, Elshahabi A, et al. Multimodal effective connectivity analysis reveals seizure focus and propagation in musicogenic epilepsy. *Neuroimage*. 2015;113:70-77.
2. Falip M, Rodriguez-Bel L, Castañer S, et al. Musicogenic reflex seizures in epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(2):272-276.
3. Jesus-Ribeiro J, Bozorgi A, Alkhaldi M, Shaqfeh M, Fernandez-Baca Vaca G, Katirji B. Autoimmune musicogenic epilepsy associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies and Stiff-person syndrome. *Clin Case Rep*. 2019;8(1):61-64.



Quando l'epilessia è il sintomo e non la causa: un caso di allucinosi complesse e delirio paranoideo ad esordio iperacuto ad origine multifattoriale

L. Ricci, F. Narducci, M. Boscarino, J. Lanzone, G. Assenza, M. Tombini

Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia. Università Campus Bio-Medico di Roma, Roma

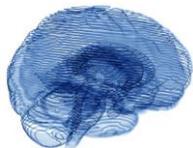
Presentiamo il caso di uomo di 63 anni con storia di pregressa emorragia cerebrale a livello parieto-occipitale destra ed epilessia focale ad eziologia strutturale. Il paziente è giunto alla nostra attenzione a causa dell'esordio acuto di allucinazioni visive semplici e allucinosi complesse zoomorfiche in concomitanza all'insorgenza di cefalea ed ipoestesia a livello dell'emisoma sinistro. Il paziente era in terapia con Levetiracetam e numerosi farmaci anti-ipertensivi.

All'obiettività il paziente presentava emianopsia laterale omonima sinistra (nota) ed anestesia FBC sinistra. Il paziente effettuava numerosi esami EEG, tutti in concomitanza della sintomatologia neurologica. Il primo evidenziava una crisi elettroclinica ad esordio focale dalle regioni parieto-temporo-occipitali di destra nel contesto di anomalie epilettiformi focali pseudoperiodiche continue a distribuzione emisferica destra; nei giorni successivi persistevano le anomalie focali subcontinue, che gradualmente si riducevano significativamente.

La angio-TC encefalo non dimostrava segni di recidiva di patologia cerebrovascolare. La RM encefalo mostrava gli esiti della pregressa emorragia cerebrale di aspetto gliotico-malacico in regione temporo-parieto-occipitale destra con segni di necrosi laminare.

Veniva iniziata terapia ev con Lacosamide e successivamente Acido Valproico.

Nonostante la risoluzione della crisi elettrica a livello EEG, il paziente ha continuato a presentare allucinosi visive seguite successivamente da agitazione psico-motoria e deliri paranoici. Veniva pertanto introdotta terapia con Neurolettico (Risperidone), con graduale risoluzione della sintomatologia. Discutiamo le ipotesi diagnostiche di un caso di difficile inquadramento nosologico, e del possibile overlap tra stato di male epilettico seguito da crisi psicotica nel contesto di un disturbo visivo da Sindrome di Charles-Bonnet.



Venerdì 12 febbraio

- 09:00 – 10:15** **Epilettologia in età evolutiva – I parte**
Moderatori: *Margherita Santucci (Bologna), Maurizio Viri (Novara)*
- Presentazione di casi clinici*
- 09:00** **Trattamento con fluoxetina in una paziente con mutazione de novo di KCNC1**
F. Ragona, C. Vannicola, E. Freri, R. Solazzi, JC. DiFrancesco, MV. Soldovieri, I. Mosca, P. Ambrosino, B. Castellotti, C. Gellera, L. Canafoglia, M. Tagliatela, T. Granata (Milano, Monza, Campobasso)
- 09:15** **Crisi focali non motorie e più tardive crisi focali motorie come manifestazione clinica prevalente di deficit di GLUT1**
ME. Santarone, LM. Piscitello, C. Volponi, F. Vigevano, L. Fusco (Roma)
- 09:30** **Epilessia farmaco-resistente a esordio precoce (crisi in cluster e modesta sensibilità alla febbre) in una paziente femmina con ritardo mentale grave. Un altro caso di mutazioni di PCDH19?**
L. Parmeggiani, F. Stanzial, S. Pellegrin, E. Menna, M. Salandin (Bolzano)
- 09:45** **Un caso pediatrico di FIRES con evoluzione positiva: overview e terapie effettuate**
E. Crotti, E. Campostrini, E. Schiavon, S. Battaglia, A.M. Giannini, C. Vezzoli, C. Boniotti, P. Accorsi, G. Milito, EM. Fazzi, L. Giordano (Brescia)
- 10:00** **FIRES: alla ricerca di una strada per un'immunosoppressione precoce**
M. Perulli, G. Cicala, I. Turrini, M. Quintiliani, S. Pulitanò, S. Staccioli, L. Carmillo, G. Di Sante, F. Ria, C. Veredice, I. Contaldo, D. Battaglia (Roma, Lecce)
- 10:15 – 10:20 Pausa
- 10:20 – 11:50** **Epilettologia in età evolutiva – II parte**
Moderatori: *Margherita Santucci (Bologna), Maurizio Viri (Novara)*
- Presentazione di casi clinici*
- 10:20** **Un caso di epilessia mioclonica progressiva atipica: quando ogni diagnosi vacilla**
F. Brigo, F. Rinaldi, B. Nucera, A. Bratti, A. Norami, V. Tavernelli, R. Nardone, L. Parmeggiani (Merano, Bolzano)
- 10:35** **Efficacia e sicurezza di cannabidiolo in due gemelli monozigoti con sindrome di Dravet**
M. Viri, A. Papa, M.F. Maraschi, F. Brustia, F. Mellilo, F. Impeduglia (Novara)
- 10:50** **Encefalopatia epilettica farmaco-resistente, atassia ed ipogammaglobulinemia. Quando la genetica non è dirimente**
E. Amadori, F. Marchese, M. Iacomino, F. Zara, P. Striano, MS. Vari (Genova, Palermo)
- 11:05** **Importanza di una corretta fenotipizzazione nell'era dei pannelli genetici: un caso di sindrome di Koolen De Vries**
C. Varesio, S. Gana, G. Papalia, A. Asaro, M. Totaro, L. Pasca, V. De Giorgis (Pavia)
- 11:20** **Spasmi infantili farmaco-resistenti ad esordio precoce: ipotesi diagnostiche e opzioni terapeutiche**
A. Mingarelli, C. Colonna, C. Gandioli, F. Briaschi, E. Compierchio, F. Raviglione (Milano)
- 11:35** **Un caso di encefalopatia ad esordio precoce: possibili eziologie**
L. Riva, E. Basso, A. Leidi, R. Previtali, D. Tonduti, P. Veggiotti (Milano)

Trattamento con fluoxetina in una paziente con mutazione de novo di KCNC1

F. Ragona¹, C. Vannicola¹, E. Freri¹, R. Solazzi¹, JC. DiFrancesco², MV. Soldovieri³, I. Mosca³, P. Ambrosino³, B. Castellotti⁴, C. Gellera⁴, L. Canafoglia⁵, M. Tagliatalata³, T. Granata¹

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

² *Centro Epilessia, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza*

³ *Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute, Università degli studi del Molise, Campobasso*

⁴ *Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano*

⁵ *Dipartimento di Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta, Milano*

Presentiamo il caso di una paziente di 6 anni con epilessia ad esordio nel secondo anno di vita, eziologicamente determinata da mutazione de novo del gene KCNC1.

Familiarità negativa per epilessia e/o CF. Gravidanza normodecorsa, parto con TC per problemi materni. Lieve ritardo motorio e del linguaggio. Dai 12 mesi sonno disturbato da risvegli, con pianto e clonie diffuse. A 2 anni in febbre cluster di crisi generalizzate. Nei mesi successivi ricorrenza di crisi focali in sonno, e cluster di crisi generalizzate in febbre. Il pannello NGS ha mostrato la presenza nel gene KCNC1 della variante de novo c.1273G>A. Gli studi funzionali hanno dimostrato nel canale mutato un guadagno di funzione, con incremento della corrente – bloccata in vitro dalla fluoxetina.

È stato quindi iniziato trattamento con Fluoxetina.

Esame Neurologico: ipotonia generalizzata e sfumate note atassiche

Esami Neurofisiologici: La Video EEG ha documentato la presenza in addormentamento e sonno di anomalie epilettiformi con morfologia di punta onda irregolare a proiezione diffusa e sono state registrate in sonno crisi focali motorie con correlato sulle regioni fronto-centrali.

RM encefalo nella norma.

Il trattamento con VPA e LVT è stato solo parzialmente efficace, l'introduzione di Fluoxetina alla posologia di 6 mg die, ha determinato un completo controllo delle crisi.

Il pannello genico ha permesso di individuare una nuova variante di KCNC1 in una paziente con epilessia ad esordio nel secondo anno di vita. Gli studi funzionali hanno dimostrato l'efficacia di fluoxetina, successivamente confermata nella paziente.

Bibliografia

1. *Choi BH, Cho JS, Yoon SH, Rhie DJ, Min DS, Jo YH, Ki MS, Hahn SJ. Effects of norfluoxetine, the major metabolite of fluoxetine, on the cloned neuronal potassium channel Kv3. Neuropharmacology 2001; 41(4):443-53.*
2. *Allen NM, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: Clinical review of the K v famil. Eur J Paediatr Neurol 2020; 24: 105-116*

Crisi focali non motorie e più tardive crisi focali motorie come manifestazione clinica prevalente di deficit di GLUT1

ME. Santarone¹, LM. Piscitello¹, C. Volponi¹, F. Vigevano², L. Fusco¹

¹*UOS Diagnostica Intensiva Neurologica, UOC Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

²*UOC Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Il fenotipo epilettico più frequentemente descritto nel deficit di GLUT1 è di tipo generalizzato, con assenze precoci e mioclonie¹. Descriviamo il caso clinico di un paziente che, come prevalente manifestazione clinica, ha presentato crisi focali non motorie e motorie.

A 3 mesi e mezzo esordio di episodi di pallore/cianosi del viso e ipotono, per circa 1 minuto, poi ripresa, frequenza anche pluriquotidiana, inquadrati come associati a reflusso. Scomparsi a 6 mesi di età. Ai 12 mesi di età, ricomparsa di episodi analoghi ai precedenti, anche con automatismi oroalimentari e talora segni autonomici. A 21 mesi, grappolo di manifestazioni ravvicinate di iporesponsività e vomito. Inserita carbamazepina, non crisi fino a 24 mesi, quando ricompaiono episodi a semiologia usuale e manifestazioni differenti, con ipertono, poi clonie focali più rare crisi maggiori. Inserito fenobarbitale insieme a carbamazepina.

Esame Neurologico nella norma, lieve ritardo motorio.

LTM-videoEEG a 16 mesi, non registrate crisi, attività interictale normale; LTM-videoEEG a 32 mesi, registrazione di una crisi motoria focale clonica a destra quindi bilaterale, seguita da PGES; l'attività interictale, in particolare precritica, mostrava sequenze di attività lenta fronto-centrale e al vertice.

RM encefalo normale.

Pannello NGS epilessia: mutazione de novo del gene SCL2A1; glicorrachia pari a 41, rapporto glicorrachia/glicemia pari a 0.46: conferma biochimica di deficit di GLUT1.

Terapia: dieta chetogena.

In presenza di crisi focali ad esordio precoce, non stereotipate, in associazione ad anomalie EEG lente e parossistiche, escludere deficit di GLUT1.

Bibliografia

1. *Linda D Leary, Dong Wang, Douglas R Nordli Jr, Kristin Engelstad, Darryl C De Vivo. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. Epilepsia. 2003 May;44(5):701-7.*

Epilessia farmacoresistente a esordio precoce (crisi in cluster e modesta sensibilità alla febbre) in una paziente femmina con ritardo mentale grave. Un altro caso di mutazioni di PCDH19?

L. Parmeggiani¹, F. Stanzial², S. Pellegrin¹, E. Menna¹, M. Salandin¹

¹Servizio di Neurologia e Riabilitazione dell'Età Evolutiva, Ospedale di Bolzano, Bolzano

²Servizio di Consulenza Genetica, Ospedale di Bolzano, Bolzano

L'epilessia PCDH19 dipendente ha esordio infantile in femmine con ritardo mentale di grado variabile. Le crisi si presentano in cluster spesso favorite dalla febbre. Presentiamo una paziente di 15 anni con storia clinica suggestiva di mutazione di *PCDH19*, ma diagnosi genetica finale diversa

Ragazza di 15 anni, sviluppo posturo-motorio normale fino ai 18-24 mesi; successiva regressione del linguaggio, assenza di disturbo relazionale. Dai 8-10 anni progressivo disturbo della marcia. Prima crisi epilettica generalizzata tonico-clonica in febbre a 30 mesi. Dai 31 mesi: cluster di brevi crisi focali (arresto psicomotorio, componente affettiva, capo a destra poi a sinistra, possibile secondaria generalizzazione). Dai 31 mesi per un mese cluster di crisi ogni 10 giorni. Successivo controllo isi (Acido Valproico e Levetiracetam) per 4 anni. Dai 7 anni ricomparsa di crisi in cluster (frequenza plurimensile), non responsive alle terapie antiepilettiche (topiramato, dintoina, lacosamide, rufinamide, zonisamide, perampanel, nitrazepam e clonazepam). A 7, 12 e 14 anni NCSE difficilmente controllabili dalla terapia farmacologica.

Ritardo mentale grave, paraparesi spastica.

Video-EEG telemetrie (episodi critici focali a genesi anteriore destra).

RMN encefalo (2007, 2011) normali; (2018): atrofia cerebellare; RMN spinale (2018): normale

Cariotipo (46, XX); CGH array negativo; test di metilazione Chr. 15: normale; *UB3A* e *PCDH19* – negativi; NGS per epilessia

Terapia: Peramanel, Lacosamide, Nitrazepam

Lo studio NGS ha permesso di identificare una mutazione del gene *SMC1A* che spiega il quadro clinico. Viene discusso il quadro genetico e fenotipico.

Bibliografia

1. Trevisano M, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia* 2018; 59: 2260-71.
2. Huisman S, et al. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am J Med Genet* 2017;173A:2108-125
3. Simons JD, et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: Detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia* 2017; 58: 565-75.

Un caso pediatrico di FIRES con evoluzione positiva: overview e terapie effettuate

E. Crotti¹, E. Campostrini¹, E. Schiavon¹, S. Battaglia², A.M. Giannini³, C. Vezzoli³, C. Boniotti³, P. Accorsi², G. Milito², EM. Fazzi¹, L. Giordano²

¹*Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Brescia*

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

³*U.O. Anestesia e Rianimazione Pediatrica – ASST Spedali Civili di Brescia*

La FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) è una rara e grave entità clinica caratterizzata da insorgenza de novo di stati epilettici refrattari, senza l'evidenza di una causa scatenante.

Presentiamo il caso di un paziente di 4 anni. Il bimbo ad aprile 2020 presentava infezione febbrile risoltasi a domicilio, dopo alcuni giorni manifestava rapida compromissione delle condizioni neurologiche e crisi epilettiche non responsive alla terapia, per cui veniva sedato e ricoverato prima in Rianimazione Pediatrica poi in NPI. Gli accertamenti eziologici eseguiti non hanno fornito risultati dirimenti. Le crisi cliniche o elettriche si sono presentate in maniera pressochè continua sino a metà maggio.

L'esame neurologico iniziale era caratterizzato da grave compromissione neuropsichica. In seguito alla cessazione dello stato epilettico e alla riabilitazione il paziente ha presentato restituito ad integrum pressochè completa. Gli EEG seriati eseguiti hanno mostrato prevalentemente crisi focali temporo-posteriori a sinistra, a volte con interessamento controlaterale. Successivamente persistenza di anomalie lente focali. Alle RM encefalo rilievo di alterazioni ippocampali sinistre (seguite da sviluppo di lieve atrofia e gliosi) e alterazioni di segnale corticali.

Il paziente, oltre che con terapia di supporto e antimicrobica, è stato trattato in diversi momenti sia con farmaci tradizionali che con strategie terapeutiche più recenti: antiepilettici, anestetici, steroidi, plasmateresi, IVIG, anakinra, dieta chetogenica, vitamine, cannabidiolo. La relazione temporale con l'evoluzione clinica suggerisce che il cannabidiolo possa aver rivestito un ruolo nella risoluzione del quadro. Il paziente mantiene terapia con fenobarbital, anakinra e cannabidiolo e non ha più presentato crisi; prosegue follow up NPI e neuropsicologico.

Bibliografia

1. *Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. Dev Med Child Neurol. 2020*
2. *Serino D, Santarone ME, Caputo D, Fusco L. FIRES: prevalence, impact and management strategies. N. Dis Treat. 2019*
3. *Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmery M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nabbout R. NORSE and FIRES: State of the art and perspectives. Epilepsia. 2018*

FIRES: alla ricerca di una strada per un'immunosoppressione precoce

M. Perulli¹, G. Cicala¹, I. Turrini¹, M. Quintiliani¹, S. Pulitanò², S. Staccioli⁴, L. Carmillo⁵, G. Di Sante³, F. Ria³, C. Veredice¹, I. Contaldo¹, D. Battaglia¹

¹Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Scienze della Salute della Donna e del Bambino, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

²Terapia Intensiva Pediatrica e Trauma Center Pediatrico, Dipartimento Scienze dell'emergenza, anestesilogiche e della rianimazione, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

³Patologia Generale, Dipartimento di Medicina e chirurgia traslazionale, Università cattolica del sacro cuore, Roma

⁴Dipartimento Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Palidoro (Roma)

⁵Unità di Neurologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce

La sindrome epilettica da infezione febbrile è una sindrome clinica caratterizzata da uno stato di male super-refrattario (SRSE) ad esordio acuto con prognosi estremamente severa in termini di mortalità e disabilità a lungo termine¹.

Ragazza di 11 anni che a seguito di febbre e sintomi gastroenterologici ha presentato un SRSE convulsivo della durata di circa 45 giorni. Dopo il fallimento di farmaci di terza linea e l'esclusione di un'etiologia infettiva, è stata effettuata immunoterapia (metilprednisone, plasmaferesi, IVIg), senza risultati. A seguito del rilievo di livelli sierici molto elevati di IL-6 e IL-1RA, sono state iniziate terapie ad effetto anti-infiammatorio: Anakinra (inibitore IL-1) e dieta chetogena. Dopo 2 giorni si è assistito ad una riduzione delle crisi e dimessa dalla terapia intensiva dopo 10gg. Al follow-up a un anno è in grado di parlare e camminare, e ha recuperato buona parte delle autonomie (mRS 2), l'epilessia è ben controllata.

ltm-EEG: crisi multifocali, caratterizzate da ritmi rapidi reclutanti, con esordio preferenziale dalle regioni posteriori sx.

Iperintensità T2-FLAIR claustrici (giorno 7) e cuneo sx (giorno 30).

Terapia: Lacosamide+Fenobarbital+dieta chetogena

Il decorso clinico sembra suggerire un'efficacia dell'Anakinra e della dieta chetogena, consentendo, nonostante i fattori prognostici sfavorevoli², un buon outcome. Come già suggerito da altri report con casi aneddotici aneddotici³⁻⁵, un uso precoce di terapie anti-infiammatorie potrebbe migliorare sensibilmente la prognosi della FIRES. Protocolli prospettici con dosaggi ripetuti delle interleukine sieriche potrebbero fornire dati per un uso diagnostico e di monitoraggio della terapia.

Bibliografia

1. Baalen A Van, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection – Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. Published online 2017.
2. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-1613. doi:10.1212/WNL.0000000000001940
3. Wang X, Gao X, Lu G, et al. The ketogenic diet for paediatric patients with super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Acta Epileptol*. 2020;2(1):1-7. doi:10.1186/s42494-020-00013-1
4. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol*. 2016;80(6):939-945. doi:10.1002/ana.24806
5. Sa M, Singh R, Pujar S, et al. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation and Anakinra treatment for FIRES – Two different outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;(xxx):1-6. doi:10.1016/j.ejpn.2019.08.001

Un caso di epilessia mioclonica progressiva atipica: quando ogni diagnosi vacilla

F. Brigo¹, F. Rinaldi¹, B. Nucera¹, A. Bratti¹, A. Norami¹, V. Tavernelli¹, R. Nardone¹, L. Parmeggiani²

¹*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, UOC di Neurologia, Ospedale di Merano*

²*Servizio di Neurologia e Riabilitazione dell'età evolutiva, Ospedale di Bolzano*

Paziente maschio di 24 anni, nato a termine da parto eutocico (APGAR 9), iniziale sviluppo psico-motorio normale. Una sorella (13 anni) con crisi occipitali ben controllate. A partire dal 3 mese di vita comparsi di fenomeni con componente tonica assiale associati a cianosi. In seguito arresto e regressione psicomotoria con alcuni fenomeni interpretati come discinesia chinesigenica parossistica poi regrediti spontaneamente. Nei primi anni di vita anche crisi con compromissione della consapevolezza, talora con automatismi di masticazione e con successiva evoluzione in crisi generalizzata tonico-clonica. Negli ultimi due anni alterazioni del contatto più prolungate, ad inizio e fine meno bruschi, associati a cedimento posturale del tronco e degli arti inferiori; inoltre comparsa di mioclono parcellare diffuso e progressivamente ingravescente. Attualmente assume VPA, PER, e TPM con scarso controllo delle crisi.

Obiettivamente: ritardo mentale moderato; mioclono ai quattro arti, asincrono, parcellare, prevalentemente distale; marcia su base allargata; restante obiettività indenne.

Alla registrazione video-EEG: rallentamento diffuso del quadro di fondo con PO lente diffuse; registrate numerose crisi con arresto della consapevolezza, deviazione della testa e dello sguardo a sinistra, senza alterazioni del tono posturale o fenomeni motori; tali episodi sono correlati a scariche di polipunte diffuse seguite da attività lenta; registrato anche un pattern di mioclonie distali e asincrone ai quattro arti, prive di correlato EEG.

Ripetute RM encefalo, indagini genetiche (mutazioni del gene GLUT1, PRRT2, esoma) e metaboliche (aminoacidi plasmatici, acidi organici urinari) non dirimenti. In attesa di genetica per atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana.

Portiamo il caso in discussione per l'elevata complessità nell'inquadramento sindromico.

Efficacia e sicurezza di cannabidiolo in due gemelli monozigoti con sindrome di Dravet

M. Viri, A. Papa, M.F. Maraschi, F. Brustia, F. Mellilo, F. Impeduglia

S.C.D.O. Neuropsichiatria Infantile, AOU Maggiore della Carità, Novara

Descriviamo due gemelli monozigoti con sindrome di Dravet con mutazione missens di SCN1A. La storia clinica ed il fenotipo neurologico, neurocognitivo, comportamentale ed elettroclinico sono concordanti.

La storia personale è muta, con sviluppo psicomotorio per entrambi adeguato sino alla età di 20 mesi; successivamente si struttura una disabilità intellettiva (DI) con disturbo di attenzione, ipercinesia e disturbo del linguaggio. In entrambi le crisi sono esordite nel primo anno di vita, in febbre, di tipo tonico clonico, in uno di lunga durata. A 18 mesi comparsa di crisi di assenza e crisi miocloniche a 2 e 2,6 anni rispettivamente. Per entrambi all'età di 2,6 anni comparsa di mioclono. Dopo i 3 anni le crisi sono state di tipo tonico clonico con talora componente focale di deviazione degli occhi e toniche, prevalenti durante sonno con frequenza plurisettimanale. E' stata utilizzato in associazione cannabidiolo, soluzione orale altamente purificata di GW, nel contesto di una studio italiano (EAP).

Atassia del cammino e mioclono. Disturbo dell'attenzione ed ipercinesia con DI di grado medio.

EEG con anomalie focali e generalizzate di punta, punta onda e polipunta onda; no fotosensibilità.

RMN encefalo normale.

Terapia: sono stati utilizzati in associazione diversi farmaci. Dall'età di 11 anni e 11,5 anni, con F-U di 10 e 15 mesi rispettivamente, è stato associato CBD.

Entrambi i pazienti hanno avuto una riduzione superiore al 50% delle crisi tonico cloniche senza effetti collaterali confermando la concordanza anche della risposta terapeutica.

Bibliografia

- 1. Riferimenti Connolly MB. Dravet syndrome: Diagnosis and long-term course. Can J Neurol Sci 2016;43 Suppl 3:S3-S8*
- 2. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment strategies for Dravet syndrome. CNS Drugs 2018;32(4):335-350*
- 3. Lattanzi S, Trinká E, Russo E et al. Cannabidiol as adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome. Drugs Today (Barc) 2019;55(3):177-196*

Encefalopatia epilettica farmacoresistente, atassia ed ipogammaglobulinemia. Quando la genetica non è dirimente

E. Amadori¹, F. Marchese², M. Iacomino³, F. Zara³, P. Striano¹, MS. Vari¹

¹U.O.C. di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

²U.O. NPI, P.O. "G. Di Cristina" ARNAS CIVICO, Palermo

³U.O.C. di Genetica Medica, IRCCS Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

Yuri, 11 anni, affetto da encefalopatia epilettica farmacoresistente, atassia, ipogammaglobulinemia e reperti aspecifici al neuroimaging.

Storia pre-peri e postnatale nella norma. Anamnesi familiare muta. Sviluppo psicomotorio nella norma. A 3 anni esordio di crisi epilettiche generalizzate polimorfe farmacoresistenti: tonico-cloniche, tonico vibratorie, rottura del contatto, crisi miocloniche e mioclono-atoniche. Più frequenti all'addormentamento e al risveglio; pluriquotidiane. Riportati episodi di stato epilettico non convulsivo. Trigger: episodi infettivi intercorrenti. Primo tentativo terapeutico con acido valproico, sospeso per importanti effetti avversi.

A fronte di iniziali esami elettroencefalografici privi di reperti patologici, presenza ai successivi di marcate anomalie epilettiche diffuse, dominanti anteriormente (in sonno frammiste a brevi sequenze di ritmi rapidi). Si associava progressivo decadimento cognitivo, delle competenze linguistiche, relazionali e ipercinesia motoria (effettuate valutazioni neuropsicologiche seriate).

All'esame neurologico deambulazione atassica, impaccio globale, RCP in estensione bilaterale.

Dal punto di vista laboratoristico: ipogammaglobulinemia, macrocitosi delle emazie e livelli di vitamina B12 elevati. Accertamenti in ambito metabolico negativi.

Al neuroimaging riscontro di ampliamento degli spazi pericerebellari (stabile ai successivi controlli) e area di alterato segnale in sede pallidale destra.

Nel sospetto di patologia mitocondriale effettuata biopsia muscolare con segnalate alcune alterazioni della COX. Tra le indagini genetiche sono risultate negative l'analisi del gene POLG1, l'array-CGH, il pannello atassie e il sequenziamento dell'esoma. Al sequenziamento dell'intero DNA mitocondriale riscontro di varianti di significato patogenico incerto:

- Mutazione omoplasmica m.9025G>A/p.Gly167Ser nel gene MT-ATP6
- Mutazioni omoplasmiche m.13528A>G e m.13565C>T nel gene MT-ND5.

Numerosi gli spunti di discussione, dalla diagnosi differenziale all'eziopatogenesi sino all'utilizzo di ulteriori strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. U. Stephani. *The Natural History of Myoclonic Astatic Epilepsy (Dooze Syndrome) and Lennox-Gastaut Syndrome. Epilepsia*, 47(Suppl. 2):53–55, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00690.x>
2. R.D. Ganetzky, C. Stendel, E.M. McCormick et al. *MT-ATP6 Mitochondrial Disease Variants: Phenotypic and biochemical features analysis in 218 published cases and cohort of 14 new cases. Hum Mutat.* 2019 May; 40(5): 499–515. <https://doi.org/10.1002/humu.23723>.

Importanza di una corretta fenotipizzazione nell'era dei pannelli genetici: un caso di sindrome di Koolen De Vries

C. Varesio^{1,2}, S. Gana³, G. Papalia^{1,2}, A. Asaro³, M. Totaro^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, V. De Giorgis¹

¹Neurologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, IRCCS Mondino, Pavia

²Dipartimento di Scienze del Sistema nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Pavia

³Cento di Genomica e Post-genomica, IRCCS Mondino, Pavia

La sindrome di Koolen De Vries è un disordine caratterizzato da ritardo psicomotorio, ipotonia e tratti peculiari del volto, bassa statura e scarso accrescimento nell'infanzia in un terzo dei casi, epilessia nel 50% dei casi.

Paziente femmina di 8 anni. Esordio delle crisi a 4 anni, a frequenza ingravescente negli anni, con crisi focali motorie con evoluzione tonico-clonica bilaterale, di durata >20 minuti, in alcune occasioni associate a desaturazione, scarsamente responsive alle benzodiazepine. Cariotipo, array CGH e pannello NGS di 99 geni associati ad epilessia nella norma. Un pannello NGS di 850 geni (con analisi preliminare dei geni KANSL1 e SMARCA2) ha consentito l'identificazione di mutazione nel gene KANSL1.

Disabilità intellettiva, tratti peculiari del volto, bassa statura, ipotonia neonatale ed infantile generalizzata, iperlassità legamentosa ed impaccio motorio globale.

Agli EEG seriatati anomalie epilettiformi multifocali in veglia e sonno.

Segnalati unicamente ritardo di mielinizzazione e aspetto assottigliato del corpo calloso.

Politerapia antiepilettica in varie combinazioni (levetiracetam, topiramato, lacosamide, clonazepam, clobazam e dieta chetogenica), attualmente lamotrigina e carbamazepina, con incompleto controllo degli episodi critici. Nei quadri sindromici multisistemici, dove l'epilessia rappresenta una delle molteplici manifestazioni, il solo impiego di "pannelli NGS epilessia" comunemente in uso spesso non risulta conclusivo. Nel nostro caso dopo una approfondita fenotipizzazione, l'esoma clinico con l'impiego di "pannello virtuale" con focus sui geni associati a difetti della cromatina ha consentito di raggiungere la diagnosi.

Bibliografia

1. Myers KA, Mandelstam SA, Ramantani G, et al. The epileptology of Koolen-de Vries syndrome: Electro-clinico-radiologic findings in 31 patients. *Epilepsia*. 2017;58(6):1085-1094. doi:10.1111/epi.13746
2. Koolen DA, Morgan A, de Vries BBA. Koolen-de Vries Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; January 26, 2010.

Spasmi infantili farmacoresistenti ad esordio precoce: ipotesi diagnostiche e opzioni terapeutiche

A. Mingarelli, C. Colonna*, C. Gandioli*, F. Briaschi**, E. Compierchio**, F. Raviglione**

**UONPIA Polo Ospedaliero di ASST Rhodense, Presidio ospedaliero di Rho (Milano)*

***Neurofisiologia ASST Rhodense, Presidio ospedaliero di Rho (Milano)*

Si descrive il caso clinico di un lattante con crisi a tipo di spasmi infantili farmacoresistenti ad esordio precoce ed eziologia sconosciuta, per discutere opzioni terapeutiche e ipotesi diagnostiche.

Lattante di 4 mesi, giunge per comparsa di episodi di spasmi in serie, senza regressione. V-EEG caratterizzato da ipsaritmia asimmetrica con attività lenta e anomalie parossistiche prevalenti in sede FCT destra. Registrate manifestazioni polimorfe caratterizzate da spasmi epilettici, spasmi a minima, mioclonie e soprassalti non epilettici. Indagini diagnostiche negative in ambito metabolico (EGA, ammonio, lattato, aminoacidemia, aminoaciduria), FOO, ecocardio, ecoaddome, indici di flogosi nella norma. RMN encefalo negativa. Inizia terapia con ACTH con controllo degli spasmi e miglioramento del tracciato (ma persistenza di anomalie focali FCT ds). Spasmi ricomparsi in corso di scalo di ACTH, associato Vigabatrin, in seguito Nitrazepam e Acido Valproico. Indagini genetiche: CGH Array negativo, pannello NGS geni epilessie: riscontro di varianti nei geni CACNA1A, TNK2, UNC80, SCN1A, NPRL3, ereditate dal padre.

CC crescita armonica 60%. Non dismorfismi. Fissa e segue con lo sguardo, MOE completa. Ritardo globale delle acquisizioni motorie, ipotonia cervico-assiale.

Registrazione V-EEG seriate con documentazione degli episodi di spasmi epilettici e manifestazioni parossistiche non epilettiche.

RMN encefalo (4 mesi e 7 mesi) nella norma.

ACTH, Vigabatrin, Nitrazepam, Acido Valproico

Si discute il quadro elettroclinico e neuroradiologico, l'evoluzione dello sviluppo psicomotorio, le opzioni terapeutiche e le ipotesi diagnostiche.

Bibliografia

- 1. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 5;(6):CD001770.*
- 2. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. Ann Neurol. 2016 Mar;79(3):475-84.*
- 3. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia 2010 Oct;51(10):2175-89.*

Un caso di encefalopatia ad esordio precoce: possibili eziologie

L. Riva^{1,2}, E. Basso^{1,2}, A. Leidi^{1,2}, R. Previtali^{1,2}, D. Tonduti² e P. Veggiotti^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano, Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile

²S.C. di Neurologia Pediatrica, Ospedale dei bambini 'Vittore Buzzi', Milano

Si presenta il caso di una bambina di 3 mesi affetta da encefalopatia ad esordio precoce.

Unicogenita, gravidanza caratterizzata da oligoidramnios. Dalla nascita riscontro di grave ipotonia, pianto flebile e scarsa motricità con prevalenza dello stato di sonno e note dismorfiche. Successivamente riscontro di difficoltà nell'alimentazione, deficit visivo correlabile a verosimile neuropatia ottica e severo ritardo di sviluppo psicomotorio. Dai 2 mesi comparsa di epilessia farmaco-resistente con crisi polimorfe (focali motorie, tonico-miocloniche). L'EEG mostra un tracciato disorganizzato e destrutturato, con scarsa differenziazione tra veglia e sonno. Appare evidente l'asincronia dei due emisferi. Sono presenti anomalie epilettiformi a tipo punta/polipunta-onda multifocali, oltre a sequenze di durata di 5-7 secondi caratterizzate da appiattimento della traccia.

Lo studio di RMN encefalo documenta la presenza di un dubbio assottigliamento dei nervi ottici e del corpo calloso e un lieve ampliamento degli spazi liquorali.

I potenziali evocati visivi evidenziano una severa alterazione della conduzione dello stimolo visivo, a fronte di aspecifiche alterazioni a carico della retina. Lo studio dell'udito precedentemente eseguito non ha mostrato segni di compromissione.

I dati raccolti orientano nell'ambito di encefalopatie ad esordio precoce, in particolare su base genetica, per cui è stato avviato uno studio mediante Whole Exome Sequencing del trio. È stata inoltre considerata l'ipotesi di un'eziologia su base metabolica. Alcuni aspetti del quadro complessivo portano anche a considerare condizioni appartenenti al gruppo delle encefalopatie mitocondriali e delle ceroidolipofuscinosi congenite.

- 11:50 – 12:00 Pausa
- 12:00 – 12:15 **Presentazione Nuovi Soci Onorari**
 • *Prof. Giovanni Ambrosetto (Bologna)*
 • *Prof. Roberto Mutani (Torino)*
- 12:15 – 12:30 Pausa
- 12:30 – 13:45 Genetica – I parte**
 Moderatori: *Simona Balestrini (Londra – UK), Amedeo Bianchi (Arezzo),
 Federico Zara (Genova)*
- Presentazione di casi clinici*
- 12:30 Una famiglia complessa con fenotipo elettroclinico ricorrente: eziologia genetica comune?**
I. Cursio, N. Ronzano, M. Asunis, S. Cossu, S. Dettori, M. Scioni, D. Pruna (Cagliari, Iglesias)
- 12:45 Epilessia con crisi multifocali ad esordio precoce in paziente con variante patogenetica di SCN1A**
S. Matricardi, E. Cesaroni, S. Cappanera, M. Giardino, C. Marini (Ancona)
- 13:00 Epilessia focale sensibile ai farmaci sodio-bloccanti, in paziente con mutazione di SCN1A e KCNQ2**
B. Kassabian, C. Luisi, L. Pellizzari, L. de Palma, S. Sartori, M. Cassina, A. Murgia, C. Boniver (Padova, Roma, Treviso)
- 13:15 Gabapentin per il trattamento personalizzato di un paziente con DEE da mutazione loss-of-function di KCNQ2**
*JC. DiFrancesco, MV. Soldovieri, A. Binda, P. Ambrosino, B. Castellotti,
 C. Gellerà, L. Canafoglia, S. Franceschetti, R. Solazzi, E. Freri, F. Ragona,
 T. Granata, I. Rivolta, M. Tagliatela (Milano, Monza, Campobasso, Benevento, Napoli)*
- 13:30 Un pattern di burst-suppression acquisito in una condizione geneticamente determinata**
*A. Ferretti, M. Trivisano, A. Micalizzi, L. Fusco, M. Santarone, L. de Palma,
 N. Pietrafusa, A. Terracciano, A. Novelli, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)*
- 13:45 – 13:50 Pausa

Una famiglia complessa con fenotipo elettroclinico ricorrente: eziologia genetica comune?

I. Cursio, N. Ronzano, M. Asunis, S. Cossu, S. Dettori, M. Scioni, D. Pruna*

Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico A. Cao, ARNAS Brotzu, Cagliari

**ATS Sardegna, ASSL Carbonia, UONPIA Iglesias*

Le presentazioni atipiche delle epilessie focali auto-limitantesi dell'infanzia, sono scarsamente definite, sia da un punto di vista elettroclinico che genetico. Tuttavia, è possibile identificare uno spettro elettroclinico che comprende Epilessia Rolandica ed Encefalopatie Epilettiche come lo Stato Epilettico Elettrico nel Sonno (ESES), con disturbi del neurosviluppo associati. Descriviamo il fenotipo elettroclinico di una famiglia con sei affetti.

Due fratri di tre sorelle, tra 4 e 13 anni, figlie di due fratelli sposati con due sorelle. Anamnesi positiva nei genitori per disturbo dell'umore, disturbo del comportamento, epilessia, disabilità intellettiva lieve. Epilessia focale esordita a 3 anni in quattro bambine, con crisi focali motorie in sonno. In due sorelle, iniziale peggioramento elettroclinico con crisi farmacoresistenti, attuale buon controllo farmacologico. Tutte le bambine presentano disabilità intellettiva lieve, disturbo del linguaggio e disturbo dell'apprendimento; la più grande manifesta, inoltre, severi disturbi comportamentali e relazionali.

Esame neurologico nella norma.

EEG con anomalie epilettiformi fronto-centro-temporali in cinque bambine. Nelle sorelle con epilessia più severa, evoluzione fino ad ESES; successivo miglioramento a 8-10 anni di età.

RM Encefalo nelle sorelle con epilessia più severa, nella norma.

Due bambine in politerapia con Etosuccimide, Acido Valproico, Clobazam; altre due assumono Levetiracetam in monoterapia.

Ci sembra interessante descrivere il fenotipo elettroclinico di tale famiglia, il cui pannello genetico è in corso. Il sospetto è di una base genetica comune con coinvolgimento del gene GRIN2A. Tuttavia, la discussione su possibili cause genetiche multiple nella stessa famiglia rimane aperta.

Bibliografia

- 1. Strehlow V.et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. Brain (2019);142; 80-92*
- 2. Lesca G.et al. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. Epileptic Disord (2019); 21 (Suppl. 1): S41-S47*
- 3. Rudolf G.et al. Exome sequencing in 57 patients with self-limited focal epilepsies of childhood with typical or atypical presentations suggests novel candidate genes. European Journal of Paediatric Neurology 27 (2020); 104-110*



Epilessia con crisi multifocali ad esordio precoce in paziente con variante patogenetica di SCN1A

S. Matricardi, E. Cesaroni, S. Cappanera, M. Giardino, C. Marini

SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione, Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedali Riuniti Ancona

Varianti di SCN1A sono correlate ad un ampio spettro di fenotipi con severità variabile: circa l'80% ha un fenotipo correlabile con la sindrome di Dravet, mentre il 10% ad epilessia con crisi febbrili-plus. Generalmente, l'epilessia è ad esordio infantile o tardo infantile, le crisi perlopiù scatenate dalla febbre ed il trattamento con farmaci sodio-bloccati è controindicato.

Bambina di 12 mesi, con crisi epilettiche ad esordio nel primo mese di vita a semeiologia focale motoria e frequenza pluriquotidiana. Prima valutazione a 2 mesi, intrapresa terapia con acido valproico senza beneficio. A 3 mesi presenta ritardo posturale-motorio con ipotonia assiale.

Crisi a partenza multifocale con correlato di tipo focale motorio e crisi toniche, crisi elettriche prive di correlato clinico. Intrapresa terapia con piridossina, e quindi fenobarbitale, con transitorio beneficio.

RM encefalo nella norma.

A 4 mesi, intrapresa terapia con carbamazepina con immediato controllo. L'ultimo follow-up a 12 mesi di vita conferma libertà da crisi e presenza di ritardo globale dello sviluppo.

Il pannello NGS per epilessia documenta la presenza di variante missenso di SCN1A (p.Arg1636Gln) insorta de novo, precedentemente identificata in pazienti con sindrome di Dravet.

Descriviamo il quadro elettroclinico peculiare di variante SCN1A associata ad epilessia infantile precoce e la peculiare risposta alla terapia con carbamazepina. Varianti di SCN1A possono pertanto essere associate a fenotipi anche ad esordio nel primo mese di vita configurando encefalopatie epilettiche neonatali; inoltre, non tutti i pazienti peggiorano con farmaci sodio-bloccanti.

Bibliografia

1. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: *Epilepsy and beyond*. *Epilepsia* 2019;60(S3):S17-S24.
2. Carranza Rojo D, et al. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology* 2011;77(4):380-3.
3. Freilich ER, et al. Novel SCN1A mutation in a patient with malignant migrating partial seizures of infancy. *Arch Neurol* 2011;68(5):665-671.

Epilessia focale sensibile ai farmaci sodio-bloccanti, in paziente con mutazione di SCN1A e KCNQ2

B. Kassabian¹, C. Luisi¹, L. Pellizzari², L. de Palma³, S. Sartori², M. Cassina⁴, A. Murgia⁵, C. Boniver²

¹Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova, Padova

²Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova

³Unità Epilessia Rare e Complessa, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro dell'ERN EpiCARE, Roma

⁴Unità di Genetica Clinica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova

⁵Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP), Città della Speranza, Padova; Unità di Genetica Medica, Azienda Sanitaria Locale (ULSS2), Treviso

Mutazioni di SCN1A, che codifica per la subunità- α del canale del sodio voltaggio-dipendente, si associano a SMEI, borderline SMEI, ICGTC, GEFS+ e crisi febbrili⁽¹⁾. Mutazioni di KCNQ2, che codifica per il canale del potassio Kv7.2, si associano ad epilessia benigna neonatale autosomica dominante e altre encefalopatie epilettiche. Presentiamo un paziente con entrambe le mutazioni, di cui valutiamo il ruolo sul fenotipo.

Paziente di 23 anni con epilessia focale esordita a 9 mesi, con farmacoresistenza nel corso dell'evoluzione, caratterizzata dalla ricorrenza di stati epilettici e crisi motorie, con alterno coinvolgimento di lato, o allucinazioni visive, in sonno e in veglia, in apiressia. L'analisi genetica ha rilevato mutazione c.1946G>A p.Gly649Asp nel gene KCNQ2, ereditata dalla madre sana, e mutazione de novo c.4501A>G p.Thr1501Ala nel gene SCN1A.

Esame Neurologico normale. Difficoltà attentive e lentezza esecutiva. DSA.

EEG: Anomalie multifocali in veglia e sonno.

RM nella norma.

Epilessia sensibile ai sodio-bloccanti; terapia attuale: CBZ, VPA, LCS.

L'analisi genetica, ivi compreso lo studio di segregazione, supporta nel nostro caso il ruolo patogeno della mutazione SCN1A. Tuttavia, in studi animali, mutazioni di KCNQ2 esacerbano il fenotipo SCN1A⁽²⁾. Inoltre mentre in quadri correlati a mutazioni SCN1A i sodio-bloccanti peggiorano la clinica, nel nostro paziente risultano farmaci di elezione, in prima ipotesi per la modulazione di KCNQ2, considerata la loro efficacia di su encefalopatie epilettiche KCNQ2-related⁽³⁾. Questi dati potrebbero suggerire nel nostro paziente un ruolo di modulazione del fenotipo da parte della mutazione non patogena di KCNQ2.

Bibliografia

1. Mulley et al. (2005), *SCN1A mutations and epilepsy*. *Hum. Mutat.*, 25: 535-542. <https://doi.org/10.1002/humu.20178>
2. Hawkins et al., *Neuronal voltage-gated ion channels are genetic modifiers of generalized epilepsy with febrile seizures plus*, *Neurobiology of Disease*, Volume 41, Issue 3, 2011, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.11.016>.
3. Pisano et al (2015), *Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy*. *Epilepsia*, 56: 685-691. <https://doi.org/10.1111/epi.12984>

Gabapentin per il trattamento personalizzato di un paziente con DEE da mutazione loss-of-function di KCNQ2

JC. DiFrancesco¹⁻², MV. Soldovieri³, A. Binda⁴, P. Ambrosino⁵, B. Castellotti⁶, C. Gellera⁶, L. Canafoglia⁷, S. Franceschetti⁷, R. Solazzi¹, E. Freri¹, F. Ragona¹, T. Granata¹, I. Rivolta⁴, M. Tagliatela⁸

¹Department of Pediatric Neuroscience, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, member of ERN EpiCARE

²Epilepsy Center, ASST San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza

³Dept. of Medicine and Health Science, University of Molise, Campobasso

⁴School of Medicine and Surgery, Milan Center for Neuroscience (NeuroMI), University of Milano-Bicocca, Monza

⁵Dept. of Science and Technology (DST), University of Sannio, Benevento

⁶Unit of Medical Genetics and Neurogenetics, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁷Dept. of Epileptology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁸Dept. of Neuroscience, University of Naples "Federico II", Napoli

Le varianti *de novo* di *KCNQ2* che determinano un effetto di perdita di funzione (LOF) del canale sono causa frequente di encefalopatia epilettica (DEE) ad esordio precoce.¹ I farmaci attivatori dei canali Kv7 rappresentano un trattamento razionale per queste mutazioni. I due principali attivatori dei canali Kv7, retigabina (RTG) e flupirtina, sono stati ritirati dal commercio. Recenti evidenze dimostrano che gabapentin (GBP) esercita una potente attivazione della corrente Kv7.²

Bambina nata da genitori sani, non consanguinei. Al secondo giorno di vita esordio di stato epilettico, seguito da epilessia farmaco-resistente. L'analisi con pannello NGS ha identificato la nuova mutazione in *KCNQ2* p.G310S (c.928G>A), risultata *de novo*.

Marcato ritardo psicomotorio, espressione verbale assente, tetraparesi aposturale.

Caratterizzazione *in vitro* (CHO e neuroni corticali di ratto): la mutazione determina un effetto LOF del canale che viene efficacemente contrastato da RTG e GBP.

La bambina è stata sottoposta a trattamento con GBP 28 mg/kg (LP GBP: 3.4 mg/L; range 2-20 mg/L), riportando un netto miglioramento clinico ed EEG, con scomparsa delle crisi.

EEG senza GBP: burst-suppression pattern, crisi multifocali. EEG con GBP: marcata riduzione dell'attività epilettiforme, non crisi registrate.

RM encefalo: polimicrogiria corticale fronto-parietale destra, non correlata al grave quadro clinico ed EEG.

Questo risultato suggerisce che GBP possa essere considerato una strategia terapeutica personalizzata per il trattamento di pazienti con DEE da mutazione LOF di *KCNQ2*.

Bibliografia

1. *Ann Neurol.* 2012 Jan;71(1):15-25. doi: 10.1002/ana.22644
2. *Mol Pharmacol.* 2018 Oct;94(4):1155-1163. doi: 10.1124/mol.118.112953

Un pattern di burst-suppression acquisito in una condizione geneticamente determinata

A. Ferretti¹, M. Trivisano¹, A. Micalizzi², L. Fusco³, M. Santarone³, L. de Palma¹, N. Pietrafusa¹, A. Terracciano², A. Novelli², F. Vigevano⁴, N. Specchio¹

¹Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento Medicina Diagnostica e di Laboratorio, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³Unità di Diagnostica Intensiva Neurologica, Dipartimento Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴Dipartimento Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Diverse condizioni sono associate a un pattern EEG di burst suppression come le encefalopatie epilettiche precoci, la riduzione di coscienza associata ad anestetici o danno anossico, encefaliti infettive. Più raramente questo pattern può comparire più tardivamente in condizioni geneticamente determinate.

Descrizione Caso Clinico e Terapie:

Bambino di 3,5 anni con esordio di epilessia dai 2 mesi di vita con crisi toniche asimmetriche. Dai 3 mesi registrati spasmi epilettici. Precoce farmacoresistenza (GVG, TPM, ACTH, CBZ, LCS, VPA).

Ad un anno di vita comparsa di un pattern EEG a tipo burst suppression, non evidenziato nei monitoraggi precedenti.

All'esoma riscontro di una eterozigosi composta del gene ADSL le cui varianti sono state segregate dai due genitori (il dato genetico depone per un deficit di adenilsuccinato liasi, patologia a trasmissione autosomica recessiva). Diagnosi confermata dalla rilevazione di elevati livelli di SAICARr su urine.

Grave ritardo di sviluppo, ipotonia assiale con ipertono appendicolare, disturbo del movimento discinetico-distonico.

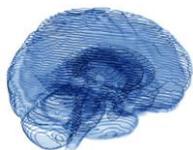
Pattern di suppression burst sia in veglia che in sonno, crisi toniche asimmetriche anche a lato alterno, isolate o sequenziali.

RM encefalo con disturbo della migrazione neuronale e della mielinizzazione.

Il caso presentato mostra la comparsa di un pattern di burst suppression tardivo nel contesto di una malattia geneticamente determinata con aspettativa di vita variabile. Si discute il caso per arricchire il fenotipo EEGrafico di questa rara condizione.

Bibliografia

1. Amzica F. What does burst suppression really mean? *Epilepsy Behav.* 2015;49:234-7
2. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81:419-429.
3. Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymańska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:231-42.



13:50 – 15:20

Genetica – II parte

Moderatori: *Simona Balestrini (Londra – UK), Amedeo Bianchi (Arezzo),
Federico Zara (Genova)*

Presentazione di casi clinici

13:50

Caratterizzazione del fenotipo epilettico in una paziente disturbo del neurosviluppo da mutazione del gene HNRNPU

G. Terrone, G. Cappuccio, N. Brunetti-Pierri, C. Bravaccio, E. Del Giudice (Napoli, Pozzuoli)

14:05

Nuova mutazione di COL4A2 associata a malformazioni dello sviluppo corticale

S. Neri, E. Ferlazzo, E. Africa, P. Versace, M. Ascoli, G. Mastroianni, C. Lobianco, V. Cianci, U. Aguglia, S. Gasparini (Catanzaro, Reggio Calabria)

14:20

Mutazione somatica mTOR in paziente con epilessia focale farmaco-resistente sottoposta a chirurgia dell'epilessia

E. Freri, T. Pippucci, M. Bramerio, R. Garbelli, L. Canafoglia, F. Bisulli, V. Menghi, F. Ragona, L. Tassi, T. Granata (Milano, Bologna)

14:35

Una bambina con encefalopatia epilettica e dello sviluppo: un ruolo patogenetico per il gene PRMT8?

M. Mastrangelo, C. Greco, A. Boiani, A. Pizzuti, V. Leuzzi (Roma)

14:50

Delezione 16p13.11: quale ruolo nella patogenesi di epilessia farmaco-resistente?

E. Zambrelli, A. Peron, K Turner, V Chiesa, MP. Canevini (Milano)

15:05

Episodi parossistici in sonno di complessa definizione in una paziente con sindrome di Pallister-Killian

E. Ricci, A. Fetta, F. Duranti, V. Cagnazzo, C. Vannicola, V. Di Pisa, S. Bonetti, S. Ubertiello, G. Loddo, G. Mainieri, F. Provini, A. Vignoli, MP. Canevini, DM. Cordelli (Bologna, Milano)

15:20 – 15:35

Pausa

Caratterizzazione del fenotipo epilettico in una paziente disturbo del neurosviluppo da mutazione del gene HNRNPU

G. Terrone¹, G. Cappuccio^{2,3}, N. Brunetti-Pierri^{2,3}, C. Bravaccio¹, E. Del Giudice¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Neurologia dell'Età Evolutiva, Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II di Napoli

²Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Pediatria, Università Federico II di Napoli

³Istituto Telethon di Genetica e Medicina, Pozzuoli, Napoli

Il gene HNRNPU (Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein U) codifica per una proteina capace di legare gli acidi nucleici e l'RNA nucleare eterogeneo. Mutazioni del gene sono responsabili di encefalopatia epilettica precoce, disabilità intellettiva con disturbi comportamentali e dismorfismi cranio-facciali.

Paziente di 9 anni, femmina, nata da gravidanza caratterizzata da scarso accrescimento fetale. Prima CF prolungata a 15 mesi, successivamente, altri 10 episodi. Per l'evidenza di anomalie EEGgrafiche, ha iniziato terapia con valproato. A febbraio 2020 episodio critico caratterizzato da arresto comportamentale, deviazione dello sguardo a dx, automatismi oromasticatori, di lunga durata. CGH-array e NGS per epilessie risultati negativi.

Esame Neurologico negativo. Si segnala microcefalia (-3 SD) e bassa statura patologica. Disabilità intellettiva di grado moderato.

Video-EEG: Attività elettrica cerebrale di fondo caratterizzata da ritmo theta a 5-6 Hz, diffuso su tutte le derivazioni, frammisto a frequenti complessi punta-onda, isolati o riuniti in coppie o brevi sequenze prevalenti sulle regioni frontali e frontopolari bilaterali in maniera sincrona e asincrona. Si segnalano frequenti scariche generalizzate di complessi punta-polipunta-onda lenta, ipervoltati, a 3-3,5 Hz di breve durata (2-3 secondi), senza un apparente correlato clinico e muscolare.

La SLI per frequenze fra i 15 e 20 Hz determina la comparsa di un'attività fotoparossistica stimolo-dipendente. ABR nella norma.

RMN encefalo (18 mesi): lieve dilatazione ventricoli laterali

Terapia: acido valproico (300 mg/die)

L'esoma ha evidenziato una mutazione de novo in eterozigosi del gene HNRNPU c.2304_230Sdel,p.(Gly769Glufs*83). Si discute fenotipo epilettico alla luce dei dati di letteratura.

Bibliografia

1. Geuens, T., Bouhy, D., & Timmerman, V.). *The hnRNP family: Insights into their role in health and disease. Human Genetics, 2016, 135, 851–867.*
2. Durkin A, Albaba S, Fry AE, et al. *Clinical findings of 21 previously unreported probands with HNRNPU-related syndrome and comprehensive literature review. Am J Med Genet Part A. 2020;182A:1637–1654.*

Nuova mutazione di COL4A2 associata a malformazioni dello sviluppo corticale

S. Neri^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, E. Africa³, P. Versace³, M. Ascoli^{1,2}, G. Mastroianni², C. Lobianco^{1,2}, V. Cianci², U. Aguglia^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}

¹Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University, Catanzaro

²Regional Epilepsy Centre, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

³Neuroradiology Unit, Great Metropolitan Hospital, Reggio Calabria

Le mutazioni di COL4 sono state descritte in associazione a porencefalia familiare [1] e, solo recentemente, a malformazioni dello sviluppo corticale [2]. Descriviamo il caso di due familiari con crisi epilettiche ed eterotopia corticale.

Paziente 1, donna di 65 anni, affetta da microematuria, dall'età di 20 anni crisi epilettiche focali ad evoluzione tonico-clonica bilaterale responsive al fenobarbitale. Esame obiettivo neurologico nella norma. EEG intercricico: onde theta angolari temporo-parietali bilaterali. RMN encefalo: schizencefalia a labbro chiuso della scissura silviana destra con polimicrogiria della corteccia adiacente; noduli eterotopici sottocorticali frontali bilaterali.

Paziente 2, figlio della paziente 1, maschio, 40 anni. Nato post-termine con distress neonatale, ritardo dello sviluppo psicomotorio con strabismo e paresi della gamba destra. Microematuria da data imprecisata. Dall'età di 5 anni: crisi focali farmaco-resistenti (fenobarbitale, acido valproico, carbamazepina e clobazam in varie combinazioni) caratterizzate da allucinazioni visive semplici talora seguite da crisi tonico-cloniche bilaterali. EEG intercricico: attività di fondo rallentata con complessi punta-onda fronto-temporali di sinistra. RMN encefalo: porencefalia nucleo-capsulare destra, ampliamento del ventricolo omolaterale, encefalomalacia cortico-sottocorticale occipitale destra e zona di eterotopia a banda a sede frontale sottocorticale sinistra. Ricerca di mutazioni del gene COL4A2 eseguita in entrambi i pazienti: mutazione missenso (c.2972G>A, sostituzione aminoacidica Gly991Glu).

Lo spettro fenotipico associato alle mutazioni di COL4A2 non è stato estesamente descritto in letteratura. La ricerca di mutazioni di COL4A è indicata in pazienti con malformazioni dello sviluppo corticale, particolarmente in presenza di familiarità, anche in assenza di porencefalia o ictus emorragico precoce.

Bibliografia

1. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, Aguglia U, van der Knaap MS, Heutink P, John SW. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005; 308: 1167-1171.
2. Cavallin M, Mine M, Philbert M, Boddaert N, Lepage JM, Coste T, Lopez-Gonzalez V, Sanchez-Soler MJ, Ballesta-Martínez MJ, Remerand G, Pasquier L, Guët A, Chelly J, Lascelles K, Prieto-Morin C, Kossorotoff M, Tournier Lasserre E, Bahi-Buisson N. Further refinement of COL4A1 and COL4A2 related cortical malformations. *European journal of medical genetics* 2018; 61: 765-772.

Mutazione somatica mTOR in paziente con epilessia focale farmacoresistente sottoposta a chirurgia dell'epilessia

*E. Freri, T. Pippucci\$, M. Bramerio§, R. Garbelli◇, L. Canafoglia°, F. Bisulli**^, V. Menghi*, F. Ragona, L. TassiΔ, T. Granata*

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

§UO Genetica Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

§Servizio di Anatomia Patologica, ASST Niguarda, Milano

◇UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

°Dipartimento di Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

**Dipartimento di Scienza Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

^IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

ΔCentro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST Niguarda, Milano

Descriviamo il caso di una ragazza di 15 anni con epilessia focale farmacoresistente sottoposta a chirurgia dell'epilessia. L'analisi istologica ha evidenziato un aspetto compatibile con sclerosi tuberosa/displasia corticale focale. L'analisi genetica su tessuto cerebrale ha rilevato una variante in MTOR.

Unicogenita, genitori non consanguinei, nata da madre sieropositiva in terapia retrovirale, a 35 settimane. Periodo perinatale regolare. Esordio a 22 mesi di crisi focali monomorfe, prevalenti in sonno, ad alta frequenza, rapidamente farmacoresistenti. Nel tempo evidenza di una disabilità cognitiva e una emisindrome destra e, all'obiettività generale, riscontro di iperaccrescimento con macrocrania. La RM encefalo all'esordio mostrava una lesione a stampo dei nuclei della base di sinistra, a 13 anni una estesa lesione F sinistra. Veniva effettuata una lesionectomia incompleta frontale sinistra. L'analisi su tessuto cerebrale ha evidenziato la variante MTOR:NM 004958:c.T4379C:p.L1460P al 7% di frazione allelica, mentre erano risultate negative le indagini genetiche su siero e saliva.

Emisindrome dx.

EEG: focolaio lento ed epilettiforme FT sinistro, anomalie diffuse (prevalenti posteriormente).

RM encefalo: alterazione lenticolo-striatale sinistra e lesione F sinistra. PET metionina: ipercaptazione F insulare sinistra e capsulo-nucleare omolaterale.

CGH array, analisi gene PTEN e geni epilessia-asse mTOR- su siero, saliva e tessuto cerebrale

Terapie pregresse: Carbamazepina, Clobazam, Topiramato, Fenobarbital, Clonazepam, Steroide, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Lamotrigina, Valproato.

Attuale terapia: Carbamazepina e Lacosamide.

L'interesse del caso è legato al riscontro di una mutazione somatica su tessuto cerebrale. Verrà discussa la correlazione col dato anatomico, il quadro clinico e neuroradiologico.

Bibliografia

1. P. Curatolo, R. Moavero, J. van Scheppingen, E. Aronica "mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy". *Expert Rev Neurother*, 2018 Mar;18(3):185-201.
2. E. Marsan, S. Baulac "Review: Mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy". *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Feb;44(1):6-17.
3. J.K. Kim, J. Cho, S. H. Kim, H-C. Kang, D-S. Kim, V. N. Kim and J.H. Lee "Brain somatic mutations in MTOR reveal translational dysregulations underlying intractable focal epilepsy". *J Clin Invest*. 2019;129(10):4207-4223.



Una bambina con encefalopatia epilettica e dello sviluppo: un ruolo patogenetico per il gene PRMT8?

M. Mastrangelo¹, C. Greco¹, A. Boiani¹, A. Pizzuti², V. Leuzzi²

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma

²UOC Genetica Medica, Sapienza Università di Roma, Roma

Presentiamo il caso di una bambina con un quadro potenzialmente correlabile con un possibile nuovo gene-malattia.

Bambina di 23 mesi con encefalopatia epilettica e di sviluppo con crisi prevalentemente toniche (ma anche cloniche o con staring) dall'età di 2 mesi. Fratello maggiore di 7 anni, affetto da tetraparesi spastica e disabilità intellettiva grave.

Quadro aposturale associato a sfumati dismorfismi faciali e a laringomalacia transitoria.

EEG ictali seriati caratterizzati da anomalie parossistiche di tipo plurifocale dominanti nelle regioni fronto centrali bilaterali nel contesto di un tracciato non ben organizzato per l'età cronologica.

RMN encefalo nella norma

Array CGH: tre aberrazioni non patogenetiche (microduplicazione regione 2q32.1, microduplicazione regione 6q14.1, microduplicazione della regione 17q12).

Exome sequencing: Variante c. 1214G>A p.(Gly405Asp) del gene LZTRI (de novo) e variante c.467T>G p.(Phe156Cys) del gene PRMT8 de novo.

Gene match: identificati 4 pazienti senza significative caratteristiche comuni.

Poco responsiva a diversi tentativi terapeutici (maggiori benefici con carbamazepina)

Il gene PRMT8 codifica per un'arginina metiltransferasi coinvolta in molteplici processi cellulari e nello sviluppo del sistema nervoso, in particolare nella comunicazione interneuronale. Ad oggi non rappresenta un gene-malattia. Studi funzionali mirati potranno in futuro dirimere la questione inerente un suo possibile ruolo epilettogenico.

Bibliografia

1. *Riferimenti Penney J, Seo J, Kritskiy O, Elmsaouri S, Gao F, Pao PC, Su SC, Tsai LH. Loss of Protein Arginine Methyltransferase 8 Alters Synapse Composition and Function, Resulting in Behavioral Defects. J Neurosci. 2017 Sep 6;37(36):8655-8666.*

Delezione 16p13.11: quale ruolo nella patogenesi di epilessia farmacoresistente?

E. Zambrelli¹, A. Peron^{1,2,3}, K Turner¹, V Chiesa¹, MP. Canevini^{1,3}

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

²S.C. Anatomia Patologica e Genetica Umana – ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

³Dipartimento di Scienze della Salute – Università di Milano

La delezione 16p13.11 costituisce fattore di rischio per disordini del neurosviluppo (epilessia, ritardo psicomotorio, disturbi dell'apprendimento, disabilità intellettiva, disturbo dello spettro autistico) ed è caratterizzata da penetranza incompleta ed elevatissima variabilità clinica.

Donna di 52 anni con epilessia focale, livello intellettivo borderline.

Padre affetto da malattia di Alzheimer. La nonna paterna ed uno zio paterno, entrambi deceduti, affetti da demenza senile/malattia di Alzheimer.

All'età di 13 anni esordio di epilessia con crisi focali motorie e con stati non convulsivi.

Negli anni si sono alternati periodi liberi da crisi ed altri con crisi sporadiche o a frequenza plurimensile ma anche periodi di farmacoresistenza con crisi subentranti e stati non convulsivi.

Array-CGH: arr 16p13.11p12.3 (15,492,317-18,112,776)x1, pat (hg19), contenente il gene NDE1.

Esame Neurologico Nella norma.

Esami Neurofisiologici Anomalie lente bifrontali con alterna prevalenza di lato. Le registrazioni in fase critica hanno documentato pattern elettrici variabili.

Neuroimmagini

RMN encefalo (1988, 2003, 2008): normali.

RMN encefalo (2014): in entrambi gli ippocampi piccolissime formazioni cistiche con segnale simil liquorale riferibili a residui di cisti embrionarie e prive di rilievo patologico.

Terapia Attualmente valproato 600 mg die, sultiame 400 mg die, brivaracetam 150 mg die.

Questa microdelezione è considerata dalla letteratura scientifica attuale come fattore predisponente per lo sviluppo di epilessia e/o disabilità intellettiva e/o disturbo dello spettro autistico, piuttosto che fattore causativo vero e proprio.

Verranno discusse le attuali conoscenze scientifiche in merito alla patogenicità della delezione.

Bibliografia

1. Chen T, Giri M, Xia Z, Subedi YN, Li Y. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 13;13:1841-1859. doi: 10.2147/NDT.S142032.
2. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, Kluck C, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, Obermeier T, Kleefuss-Lie AA, Hallmann K, Steffens M, Gaus V, Klein KM, Hamer HM, Rosenow F, Brilstra EH, Trenité DK, Swinkels ME, Weber YG, Unterberger I, Zimprich F, Urak L, Feucht M, Fuchs K, Möller RS, Hjalgrim H, De Jonghe P, Suls A, Rückert IM, Wichmann HE, Franke A, Schreiber S, Nürnberg P, Elger CE, Lerche H, Stephani U, Koeleman BP, Lindhout D, Eichler EE, Sander T. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010 Jan;133(Pt 1):23-32. doi: 10.1093/brain/awp262.
3. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, von Spiczak S, Buysse K, Baker C, Franke A, Malafosse A, Genton P, Thomas P, Gurnett CA, Schreiber S, Bassuk AG, Guipponi M, Stephani U, Helbig I, Eichler EE. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*. 2010 May 20;6(5):e1000962. doi: 10.1371/journal.pgen.1000962.

Episodi parossistici in sonno di complessa definizione in una paziente con sindrome di Pallister-Killian

E. Ricci^{1,2}, A. Fetta¹, F. Duranti¹, V. Cagnazzo³, C. Vannicola², V. Di Pisa¹, S. Bonetti¹, S. Ubertiello¹, G. Loddo⁴, G. Mainieri⁴, F. Provini⁴, A. Vignoli⁵, MP. Canevini², DM. Cordelli¹

¹*U.O. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna*

²*Centro Regionale Epilessia, Ospedale Universitario San Paolo, Università degli Studi di Milano*

³*U.O. Pediatria, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna*

⁴*U.O.C. Neuromet, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche Ospedale Bellaria, Università di Bologna*

⁵*U.O. Neuropsichiatria Infantile, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Università degli Studi di Milano*

La Sindrome di Pallister-Killian (PKS, OMIM#601803) è una malattia genetica rara ad insorgenza sporadica, un'aneuploidia caratterizzata da mosaicismo, dove intere linee cellulari presentano un cromosoma isodentrico i(12)(p10) soprannumerario. Il fenotipo neurologico risulta essere l'elemento maggiormente impattante sulla qualità di vita dei pazienti. Rari studi si sono finora concentrati sul fenotipo elettroclinico e non sono stati descritti fenomeni analoghi a quelli presentati.

Femmina, 13 aa, diagnosi genetica di PKS. Disabilità intellettiva severa. A 9 anni esordio di epilessia con crisi descritte come toniche focali in veglia, pluriquotidiane. Dopo un mese dall'esordio comparsa di episodi in sonno riferiti caratterizzati da risveglio, sguardo spaventato, alterazione del contatto, movimenti caotici ai 4 arti e successivo ipertono diffuso; frequenza pluriquotidiana. Iniziata terapia antiepilettica con netta riduzione, stop episodi in veglia.

Vigile, reattiva, orientata. Repertorio lessicale limitatissimo. MOI regolare. Nistagmo orizzontale incostante (ipovisione). Restanti nervi cranici indenni. Lieve ipotonia diffusa, non evidenti deficit stenici. ROT normoevocabili. Disprassia. Deambulazione prevalentemente con appoggio bimanuale. Gestii finalizzati AASS possibili per lo svolgimento delle principali autonomie. Stereotipie.

Effettuate due polisonnografie notturne, ciascuna comprendente 2 notti, a distanza di 18 mesi. Registrati plurimi episodi parossistici caratterizzati da risveglio e fenomeno ipermotorio di ndd. Talvolta segue chiara crisi epilettica temporale (sinistra o destra).

RM encefalo: lieve asimmetria ventricolare per sn>dx

Terapia: Carbamazepina (11.4 mg/dl)

Gli episodi presentati mostrano caratteristiche semeiologiche che ne rendono difficile l'inquadramento, complicando la scelta in merito al più adeguato approccio terapeutico.

Bibliografia

- 1. Giordano L, Viri M et al. Seizures and EEG patterns in Pallister-Killian syndrome: 13 New Italian patients. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov;16(6):636-41*
- 2. Candee MS, Carey JC et al Seizure characteristics in Pallister-Killian syndrome. Am J Med Genet 2012 Part A 9999:1-7.*
- 3. Ricci E., Bonfatti R., Myoclonic epilepsy with photosensitivity in infants with Pallister-Killian Syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Jul;23(4):653-656.*

- 15:35 – 16:50** **Neurochirurgia – I parte**
Moderatori: *Alessandro Consales (Genova), Veronica Pelliccia (Milano)*
- Presentazione di casi clinici*
- 15:35** **Epilessia frontale a eziologia ignota trattata chirurgicamente dopo SEEG**
*GM. Matta, C. Barba, F. Melani, F. Giovannelli, G. Di Giacomo, M. Lenge,
F. Giordano, R. Guerrini (Firenze)*
- 15:50** **Displasia focale corticale di tipo II e...?**
*G. Carfi Pavia, L. de Palma, C. Pepi, A. De Benedictis, C. Rossi-Espagnet, S. Rossi,
F. Diomedi-Camassei, I. Tondo, F. Vigevano, CE. Marras, N. Specchio (Roma)*
- 16:05** **Un caso di epilessia farmaco-resistente a sospetta origine fronto-basale sinistra:
vi è indicazione a uno studio invasivo?**
I. Pappalardo, D. Arnaldi, P. Mattioli, C. Cabona, A. Ferrari, N. Mavilio, F. Villani (Genova)
- 16:20** **Estesa displasia temporo-insulare sinistra associata a crisi focali
farmacoresistenti e lateralizzazione destra del linguaggio: what next?**
*E. Cesaroni, S. Matricardi, S. Cappanera, M. Giardino, L. Regnicolo, M. Caulo, C.
Passamonti, M. Luzi, R. Trignani, C. Marini (Ancona, Chieti)*
- 16:35** **Epilessia frontale destra farmacoresistente in sospetta displasia corticale focale:
SEEG mandatoria?**
G. Monti, A. Todeschini, M. Malagoli, M. Santangelo (Modena)
- 16:50 – 16:55** Pausa



Epilessia frontale a eziologia ignota trattata chirurgicamente dopo SEEG

GM. Matta^o, C. Barba^o, F. Melani^o, F. Giovannelli^o, G. Di Giacomo^o, M. Lenge^{*o}, F. Giordano^{*}, R. Guerrini^o

^oCentro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

^{*}Centro Eccellenza Neurochirurgia, AOU Meyer, Firenze

Le epilessie focali extratemporali a eziologia ignota rappresentano un target complesso per la chirurgia dell'epilessia, con tuttavia risultati soddisfacenti in un numero significativo di casi.

Storia personale e familiare negativa, sviluppo nella norma. A 10 anni esordio di crisi focali da subito pluriquotidiane, caratterizzate da urgenza di urinare, perdita di contatto e automatismi gestuali complessi. Dopo trattamento in acuto con fenitoina, libera da crisi per 2 anni in terapia con carbamazepina. A 13 anni, ricomparsa di crisi farmaco-resistenti, pluriquotidiane, prevalentemente notturne ipermotorie. Nelle crisi in veglia sensazione prodromica “bizzarra” in sede ipogastrica e “necessità” di muoversi. Terapie: carbamazepina, zonisamide, lacosamide, levetiracetam, fenitoina, clobazam, inefficaci. Il pannello dei geni associati a epilessia è risultato nella norma. La valutazione neuropsicologica ha evidenziato un livello cognitivo ai limiti della norma, con discrepanza tra le competenze verbali e visuospatiali.

Esame neurologico nella norma.

Video-EEG. EEG critico all'esordio: scarica frontale destra; EEG critico alla ricaduta: mal lateralizzabile.

SEEG: zona epilettogena a livello di polo frontale e regione fronto-basale destra

RM 3T nella norma, PET: ipometabolismo fronto-basale destro

Terapia: resezione frontale destra guidata dalla SEEG.

L'esame istologico ha documentato una FCD IIA. A 2 anni dall'intervento la paziente è libera da crisi senza terapia. Il quadro neuropsicologico è stabile, il pannello mTOR è negativo.

La SEEG mirata sulla base dei dati elettroclinici e della PET ha consentito di definire una zona epilettogena relativamente limitata e resecabile senza deficit aggiuntivi.

Bibliografia

1. Spencer e Huh, *Lancet Neurol.* 2008 Jun;7(6):525-37.
2. Machado et al, *Epilepsy Behav.* 2020 Sep 6;112:107436.
3. Chibane et al, *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:32-38.

Displasia focale corticale di tipo II e...?

*G. Carfi Pavia¹, L. de Palma¹, C. Pepi¹, A. De Benedictis², C. Rossi-Espagnet³, S. Rossi⁴,
F. Diomedi-Camassei⁴, I. Tondo¹, F. Vigevano¹, CE. Marras², N. Specchio¹*

¹Unità di Epilessie rare e complesse, Dipartimento di Scienze Neurologiche e psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

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

⁴Unità di Patologia, Dipartimento dei laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Portiamo il caso di una ragazza di 20 anni, con epilessia farmaco-resistente recidivata dopo asportazione chirurgica di displasia corticale focale tipo IIA a livello del polo temporale destro.

Paziente destrimane, non deficit neurologici, valutazione neuropsicologica con normale livello intellettivo (WAIS R 95) e lievi difficoltà nelle abilità verbali e mnestiche visuospatiali.

Nel 2007 comparsa di crisi con frequenza pluriquotidiana, caratterizzate da aura cefalica vertiginosa e parestesie periorali. L'EEG ictale ha mostrato una scarica fronto-temporale destra, la risonanza magnetica un blurring del polo temporale destro. Farmaco-resistente.

Nel 2012 sottoposta a resezione temporale anteriore destra parziale, con diagnosi istologica di displasia focale tipo IIA.

Dopo l'intervento la paziente è libera da crisi per un anno, quindi in corso di sospensione della terapia, ricomparsa delle crisi, soggettivamente sensazione cefalica e parestesie della bocca sinistra, oggettivamente clonie dell'occhio e quindi della bocca sinistra, coscienza conservata.

A 19 anni viene eseguito un monitoraggio video-EEG, con registrazione di una crisi tipica fronto-temporale destra, una PET, da cui emerge un ipometabolismo esteso insulo-opercolare destro, e analisi genomiche, che hanno rilevato due VUS a segregazione paterna dei geni RELN e MTOR.

Nel 2019 viene eseguito un monitoraggio stereo-EEG, durante il quale non sono state registrate crisi spontanee, ma sono state indotte crisi tipiche a partenza della regione insulo-opercolare destra. L'EEG interictale, ha mostrato un'attività elettrica estremamente rallentata, con solo sporadiche punte.

Portiamo il caso in discussione per: a) la possibilità di un secondo tentativo chirurgico, esteso in sede insulo-opercolare destra; b) l'incerta definizione eziologica dell'alterazione insulo-opercolare.

Un caso di epilessia farmaco-resistente a sospetta origine fronto-basale sinistra: vi è indicazione a uno studio invasivo?

I. Pappalardo, C. Cabona*, A. Ferrari*, N. Mavilio†, F. Villani**

**U.O. Neurofisiopatologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

†U.O. Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Donna, 26 anni. Anamnesi familiare negativa per epilessia. Non problematiche perinatali. Normale sviluppo psicomotorio. Non convulsioni febbrili. Destrimane. All'età di 14 anni esordio di brevi episodi caratterizzati da cardiopalmo, arrossamento del viso, allucinazione olfattiva, senso di confusione; seguiva arresto comportamentale e dell'eloquio, dubbi automatismi gestuali. Mai crisi convulsive. Parziale il controllo delle crisi con i farmaci antiepilettici provati negli anni (TPM, CBZ, LCS, BRV, PER). Attualmente in terapia con BRV, LCS, PER, con persistenza di brevi crisi pluriquotidiane, sia in veglia che in sonno, caratterizzate da una sensazione di "qualcosa che sta arrivando, come se dovessi assentarmi", cardiopalmo, rossore al viso, in assenza di alterazione del contatto o disturbo dell'eloquio. Il monitoraggio Video-EEG ha mostrato un tracciato di veglia e di sonno ben organizzato. In sonno e in iperpnea evidenza di sporadiche anomalie lente sulle regioni temporali di sinistra. Sono state registrate numerose brevi aure, riconosciute come abituali dalla paziente, e sovrapponibili a quanto descritto in anamnesi. Il correlato EEG-grafico degli episodi ha mostrato un iniziale transiente lento diffuso seguito da reazione di arresto diffusa, più evidenti sulle regioni fronto-temporali di sinistra, in un caso con evidenza di attività rapida di basso voltaggio sugli elettrodi F7-T3. Si associava transitorio incremento della frequenza cardiaca. RMN encefalo: sospetta FCD a livello del giro retto, giro orbitario e insula anteriore a sinistra. PET-FDG encefalo: ipocaptazione testa caudato e putamen a sinistra. Si discute il caso per proporre possibile studio Stereo-EEG nell'ambito di una forma di epilessia focale farmaco-resistente.

Bibliografia

- 1. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52(1):158–74*
- 2. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, et al. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*. 2009; 11(3):194–205.*
- 3. Obaid S, Zerouali Y, Nguyen DK. Insular Epilepsy: Semiology and Noninvasive Investigations. *J Clin Neurophysiol*. 2017; 34(4):315–23*

Estesa displasia temporo-insulare sinistra associata a crisi focali farmacoresistenti e lateralizzazione destra del linguaggio: what next?

E. Cesaroni¹, S. Matricardi¹, S. Cappanera¹, M. Giardino¹, L. Regnicolo³, M. Caulo⁵, C. Passamonti², M. Luzi⁴, R. Trignani⁴, C. Marini¹

¹*SOD Neuropsichiatria Infantile- Azienda Ospedaliera Universitaria, Ancona*

²*SOS Psicologia Ospedaliera- Azienda Ospedaliera Universitaria, Ancona*

³*SOD di Neuroradiologia- Azienda Ospedaliera Universitaria, Ancona*

⁴*SOSD di Neurochirurgia- Azienda Ospedaliera Universitaria, Ancona*

⁵*ITAB—Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate, Università “G. d’Annunzio”, Chieti*

Ragazzo di 14 anni destrimane e con normale sviluppo psicomotorio. Dall’età di 12 anni episodi parossistici che esordiscono con sensazione di vertigine e di ‘irrigidimento’ dell’arto superiore sinistro accompagnati da afasia/disartria di durata circa 2 minuti senza perdita di consapevolezza. A maggio 2020 presenta un primo episodio con fase tonico-clonica in veglia ed accede alla NPI del Salesi. Iniziata terapia con carbamazepina con parziale controllo delle crisi, viene quindi aggiunto il clobazam.

La valutazione neuropsicologica documenta: funzionamento cognitivo nella media (QI totale 98), abilità verbali e logiche, memoria a lungo termine e velocità esecutiva nella norma. Mentre, la memoria di lavoro verbale è nella media inferiore e si evidenzia una difficoltà di accesso al lessico espressivo.

Esami neurofisiologici: VEEG/SEEG: anomalie lente ed epilettiformi centro-fronto-temporali di sinistra; registrata una crisi a partenza dall’aera centro temporale anteriore di sinistra associata a masticazione, deglutizione, mioclonie palpebrali, ipertono al braccio e mano sinistra, afasia/disartria di breve durata.

Neuroimmagini: nella corteccia temporo-polare e mesiale sinistro (con interessamento dell’amigdala e dell’ippocampo) ed estensione all’insula ed alla corteccia temporale limitrofa si apprezza un segnale sfumatamente iperintenso in T2/FLAIR con scarsa differenziazione fra sostanza grigia e sostanza bianca sottostante (blurring) come da displasia. Esegue RM funzionale che mostra una lateralizzazione del linguaggio a destra di attivazione delle aree eloquenti a margine dell’area displasica.

Si discute la necessità di approfondire la lateralizzazione dell’area del linguaggio e la possibilità di eseguire ulteriori accertamenti per meglio definire l’area epilettogena in una zona così estesa.

Bibliografia

1. Warren W. Boling *Surgical Considerations of Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Brain Sci.* 2018 Feb; 8(2): 35. Published online 2018 Feb 20. doi: 10.3390/brainsci8020035



Epilessia frontale destra farmacoresistente in sospetta displasia corticale focale: SEEG mandatoria?

G. Monti¹, A. Todeschini², M. Malagoli², M. Santangelo¹

¹Unità operativa di Neurologia, Ospedale Ramazzini di Carpi, ASL di Modena, Modena

²Unità operativa di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

La DCF è una lesione cerebrale altamente epilettogena con ottimi risultati chirurgici, soprattutto nel lobo frontale^{1,2}. Rimane tuttavia una sfida per gli epilettologi, poiché spesso è di difficile individuazione, nonostante le più avanzate tecniche di neuroimmagini e spesso è necessario ricorrere alla SEEG³ per localizzare l'area epilettogena.

Paziente di 22 anni, senza patologie di rilievo. Famigliarità negativa per CF o epilessia. Prima crisi a 17 anni, nel sonno, convulsiva. Poi crisi in veglia, plurisettimanali con parziale risposta alla terapia (CBZ, LTG, TPM, VPA). Semeiologia. Soggettiva: non ha MAI preavvertito le crisi, non avvisa. Oggettiva: si incanta, sguardo perso, rossore in viso, versione di capo e occhi verso sinistra, emette vocalizzi, spesso sorride, a volte irrigidimento e trisma; movimenti di affaccendamento con la mano dx, se è impegnato in una azione la continua a fare. Le crisi NON hanno mai cambiato semeiologia.

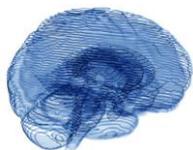
Esame neurologico_negativo, non deficit cognitivi.

Frequenti anomalie epilettiformi frontali, fronto-temporali destre, spesso in sequenze prolungate, con rapida diffusione.

RMN encefalo 1.5 Tesla (2015, 2018, 2019) negative. RMN encefalo 3 tesla (2020) pone il sospetto di displasia corticale a livello frontale anteriore parasaggittale destro. Malrotazione dell'ippocampo omolaterale con verticalizzazione del solco collaterale.

Terapia: Levetiracetam 3000 mg/die, Lacosamide 400 mg/die, Clobazam.

Presentiamo il caso per valutare il miglior iter prechirurgico di chirurgia dell'epilessia e valutare la necessità di ricorrere alla SEEG.



16:55 – 18:25

Neurochirurgia – II parte

Moderatori: *Elisabetta Cesaroni (Ancona), Roberta Morace (Pozzilli)*

Presentazione di casi clinici

16:55

Colpevole o innocente: quando la presenza di una lesione non è sufficiente

V. Pelliccia, M. de Curtis, F. Cardinale, L. Tassi (Milano)

17:10

Un problematico caso di epilessia focale farmaco-resistente associata a lieve malformazione dello sviluppo corticale con iperplasia oligodendrogliale (MOGHE)

R. Di Giacomo, F. Deleo, R. Garbelli, G. Marucci, A. Del Sole, A. Dominese, C. Pastori, M. Casazza, G. Tringali, M. de Curtis, G. Didato (Milano)

17:25

Sclerosi Tuberosa in paziente con multipli tubercoli corticali: Esiste “un solista in questo coro”?

L. Ferri, L. Licchetta, V. Menghi, V. Mastrangelo, L. Di Vito, B. Mostacci, L. Alvisi, L. Muccioli, C. Di Mauro, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)

17:40

Definizione della resezione tramite Stereo-EEG in un caso di epilessia post-ischemica: il perenne dilemma tra lesione e zona epilettogena

D. Chiarello, G. Tumminelli, F. Sandrin, C. Vilasi, L. Castana, G. Lo Russo, A. Liava, S. Francione (Milano, Verbania)

17:55

Chirurgia dell'epilessia in due casi di RAS-opatie associate a sindromi neurocutanee

C. Pepi, L. de Palma, A. De Benedictis, G. Carfi-Pavia, C. Rossi-Espagnet, S. Rossi, S. Cappelletti, I. Tondo, FR. Lepri, F. Vigevano, CE. Marras, N. Specchio (Roma)

18:10

Stimolazione del nervo vago in paziente affetto da sclerosi tuberosa

R. Coa, M. Melis, D. Fonti, M. Figorilli, C. Conti, G. Pinna, M. Puligheddu (Cagliari)

18:25 – 18:30

Pausa

18:30 – 18:45

Saluti del Past President e del Presidente

Colpevole o innocente: quando la presenza di una lesione non è sufficiente

V. Pelliccia¹, M. de Curtis², F. Cardinale¹, L. Tassi¹

¹Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

²U.O. Epilettologia clinica e sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Se una lesione anatomica non correla con i dati elettro-clinici, occorre un approfondimento diagnostico guidato e supportato dal dato clinico.

Donna, 44 anni, non specificato "disturbo" perinatale con necessità di incubatrice. Sviluppo psicomotorio nella norma. Destrimane.

A 11 anni crisi con clonie facio-brachiali sinistre e frequenti secondarie generalizzazioni, specie durante il sonno notturno. Frequenza plurimensile, senza periodi liberi.

In Video-EEG sharp-waves fronto-centrali sinistre e, indipendenti, sulle omologhe regioni destre. Registrate crisi caratterizzate da deviazione del capo e degli occhi a sinistra, ipertono seguito da clonie ai quattro arti, prevalenti all'arto superiore sinistro. Nel post-critico disartria e ipostenia all'arto superiore sinistro. Elettricamente si osserva una scarica fronto-centrale bilaterale. RM encefalo: sospetta lesione iperintensa in FLAIR precentrale sinistra (solco F1-F2).

Per la non concordanza tra dati clinici (indicano un'origine fronto-centrale destra), neuroradiologici (lesione fronto-centrale sinistra), Video-EEG (fronto-centrale bilaterale), è stato eseguito impianto di elettrodi intracerebrali fronto-centrale bilaterale.

La Stereo-EEG ha dimostrato, attraverso la registrazione delle crisi spontanee, le stimolazioni intracerebrali e la risposta alle termocoagulazioni (9 mesi senza crisi), la localizzazione fronto-centrale destra della zona epilettogena. È stata eseguita una cortectomia fronto-centrale destra (febbraio 2017); istologia FCD Ia, outcome Ia.

La presenza di una lesione anatomica, senza dati clinico-neurofisiologici concordanti, non è sufficiente per ipotizzare la sede della zona epilettogena. Il dato clinico deve guidare l'ipotesi e, quando non supportato dal dato EEG e/o neuroradiologico, necessita un approfondimento con elettrodi intracerebrali.

Un problematico caso di epilessia focale farmaco-resistente associata a lieve malformazione dello sviluppo corticale con iperplasia oligodendrogliale (MOGHE)

R. Di Giacomo¹, F. Deleo¹, R. Garbelli¹, G. Marucci², A. Del Sole³, A. Dominese¹, C. Pastori¹, M. Casazza¹, G. Tringali⁴, M. de Curtis¹, G. Didato¹

¹Unità di Epilessia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

²Unità di Neuropatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze della Salute, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano

⁴Unità di Neurochirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

La malformazione dello sviluppo corticale associata a iperplasia oligodendrogliale (MOGHE) è una nuova entità patologica le cui caratteristiche elettro-cliniche devono essere ancora ben delineate¹⁻².

Vi descriveremo il caso di un uomo di 46 anni, affetto da epilessia focale farmaco-resistente con crisi focali caratterizzate da deviazione della testa verso destra, contrazione tonica dei quattro arti e rottura del contatto, talvolta associate ad aura uditiva semplice e automatismi gestuali.

L'EEG intercritico mostrava in sede fronto-centrale bilaterale sequenze di PO e in sede temporale destra attività delta sub-continua con sovrainposta attività rapida di basso voltaggio, simile alle brushes descritte nelle FCDII³. L'EEG critico evidenziava un'onda lenta diffusa con sovraiscritta un'attività rapida o un loading di poli-spikes sulla regione temporale destra. La RM ha rivelato un blurring della sostanza grigia posteriore del lobo temporale destro. La FDG-PET ha mostrato ipometabolismo temporo-parieto-occipitale destro. L'EcoG evidenziava frequenti scariche critiche sulle regioni temporale posteriore e parietale inferiore di destra. Eseguiva cortectomia in tali sedi e, al termine della resezione, persistevano anomalie epilettiformi intercritiche floride in sede temporale neocorticale destra. L'esame istologico ha rivelato la presenza di MOGHE. Il paziente è rimasto libero da crisi per soli sei mesi.

In letteratura è stato descritto uno scarso outcome post-chirurgico delle MOGHE (33% in classe Engel I)¹⁻². Lo specifico pattern elettrico descritto potrebbe essere utile per sospettarne la presenza permettendoci di stabilire una corretta prognosi prima dell'intervento. Rimane interessante stabilire il successivo iter del paziente, valutando le indicazioni ad un possibile re-intervento in sede temporale destra.

Bibliografia

1. Schurr J, Coras R, Rossler K, Pieper T, Kudernatsch M, Holthausen H, et al. Mild Malformation of Cortical Development with Oligodendroglial Hyperplasia in Frontal Lobe Epilepsy: A New Clinico-Pathological Entity. *Brain Pathol.* 2017;27:26–35.
2. Lin Y, Xu X, Aung T, Murakami H, Blümcke I, Bingaman W, Najm I, Wang ZI. Basal temporo-occipital mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia: A multimodal investigation turning non-lesional to lesional epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2020;131:2826-2828.
3. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramero M, Russo GL, Mai R, Deleo F, Francione S, Nobili L, Spreafico R. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord.* 2012;14:257-66.

Sclerosi Tuberosa in paziente con multipli tuber corticali: Esiste “un solista in questo coro”?

L. Ferri¹, L. Licchetta^{1,2}, V. Menghi¹, V. Mastrangelo¹, L. Di Vito¹, B. Mostacci², L. Alvisi^{1,2}, L. Muccioli¹, C. Di Mauro¹, F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna*

²*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member ERN EpiCARE*

Le varianti patogene dei geni TSC 1-2 sono responsabili della Sclerosi Tuberosa (TSC), malattia multisistemica associata ad epilessie farmaco-resistenti, causate frequentemente da lesioni cerebrali multiple¹. Sebbene i dati anatomico-elettroclinici spesso depongano per una multifocalità rendendo l'approccio chirurgico controverso, sono state riportate serie di TSC con buon outcome postchirurgico^{2,3}.

Maschio di 25 anni mancino. Disturbo dell'apprendimento, sostegno dalle scuole medie. Mutazione del gene TSC2 (c.1477C>G) ereditata dalla madre. Esordio a 10 anni di crisi in sonno caratterizzate da fastidio alla gola, blocco del respiro, seguite da movimenti non meglio specificati. Dalla stessa età episodi diurni con blocco dell'azione e allucinazioni visive o uditive. Entrambi gli episodi scomparsi a 14 anni dopo terapia antiepilettica. Crisi attuali pluriquotidiane iniziate a 11 anni, caratterizzate dall'interruzione dell'attività in corso, suono gutturale, deviazione della bocca e testa a sinistra e irrigidimento diffuso. In seguito, appare confuso ma risponde a segno. Alcuni episodi prolungati sono seguiti da automatismi complessi artuali.

Esame neurologico negativo.

Monitoraggio Video-EEG: anomalie fronto-temporali sinistre. Rare anomalie controlaterali. Registrazione numerose crisi focali stereotipe abituali con esordio EEG destro.

RM encefalo: multiple aree iperintense in T2, associate a calcificazioni in regione opercolare e parietale sinistra.

PET: aree ipometaboliche in corrispondenza dei tuber.

Terapia: Carbamazepina 400+400mg, Diamox 250mg, Fenobarbital 150mg, Perampanel 6mg

Seppur i dati a disposizione mostrino una storia di vari tipi di crisi, tuber corticali multipli e un pattern EEG multifocale, il paziente presenta da molti anni solo un tipo di crisi lateralizzanti all'emisfero destro, che potrebbero indicare una zona epilettogena focale circoscritta ad una sola lesione.

Bibliografia

1. Romanelli P, Verdecchia M, Rodas R, Seri S, Curatolo P. [Epilepsy surgery for tuberous sclerosis](#). *Pediatr Neurol.* 2004 Oct;31(4):239-47.
2. Baumgartner JE, Wheless JW, Kulkarni S, et al. On the surgical treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurosurg* 1997;27:311-8
3. Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, et al. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis: Strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998;51:1263-9

Definizione della resezione tramite Stereo-EEG in un caso di epilessia post-ischemica: il perenne dilemma tra lesione e zona epilettogena

D. Chiarello¹, G. Tumminelli², F. Sandrin¹, C. Vilasi¹, L. Castana¹, G. Lo Russo¹, A. Liava³, S. Francione¹

¹*Centro di Chirurgia per l'Epilessia Claudio Munari – ASST Grande Ospedale Metropolitano, Milano*
Centro Regionale Epilessia – ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

³*UOC di Neuropsichiatria infantile - Azienda Sanitario Locale del Verbano Cusio Ossola, Verbania*

L'emisferotomia è considerata trattamento di scelta nell'epilessie post-ischemiche. Ad oggi, esistono pochi studi sull'utilizzo di exeresi più limitate, atte a ridurre i danni funzionali (1-2). In questi pazienti, la SEEG è fondamentale nell'individuazione della zona epilettogena (ZE), che spesso non corrispondente all'area perilesionale (2).

Nata a 37+4 da TC programmato dopo gravidanza normodecorsa. Asimmetria nella motricità spontanea al 3° mese; riscontro di emisindrome destra ad 8 mesi. Prima crisi a 6 anni, iniziale benessere dall'introduzione della terapia, poi farmacoresistenza con crisi plurisettimanali, spontanee e da stimolo somato-sensoriale. Soggettivamente: sensazione di “bocca serrata” o di “mano che si stringe”; Oggettivamente: contrazione tonica della muscolatura oro-facciale o dell'AS destro a consapevolezza integra.

Emiparesi destra.

EEG: attività di fondo discretamente organizzata con intercalate sequenze theta aguzze in F3. Sonno, scarsamente organizzato con sequenze di punte in sede frontale sinistra. Registrate numerose crisi a semeiologia tipica ma con correlato elettrico di difficile interpretazione.

SEEG: anomalie lente, talora PO degradate, subcontinue, a livello della regione opercolo-insulare e meno frequenti, ma a tipo di PO o ARBV, sulla regione fronto-mesiale. Quest'ultima è sede dell'esordio delle crisi, come confermato dalle stimolazioni.

RM: lesione malacica in esiti ischemici in regione insulare e latero-frontale cortico-sottocorticale di sinistra.

Cortectomia frontale precentrale parasagittale sinistra.

La SEEG ha permesso di individuare una zona epilettogena, a distanza dalla lesione anatomica, in regione frontale mesiale sinistra, la cui resezione ha portato ad un outcome Ib, senza deficit aggiuntivi.

Bibliografia

1. Scavarda D, Cavalcante T, Trébuchon A, Lépine A, Villeneuve N, Girard N, McGonigal A, Milh M, Bartolomei F. Tailored suprainular partial hemispherotomy: a new functional disconnection technique for stroke-induced refractory epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2018 Dec 1;22(6):601-609. doi: 10.3171/2018.5.PEDS17709. PMID: 30141751.
2. Marchi A et al. Epileptogenicity and surgical outcome in post stroke drug resistant epilepsy in children and adults. *Epilepsy Res.* 2019 Sep;155:106155. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106155. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31252221.

Chirurgia dell'epilessia in due casi di RAS-opatie associate a sindromi neurocutanee

C. Pepi^{1,2}, L. de Palma¹, A. De Benedictis³, G. Carfi-Pavia¹, C. Rossi-Espagnet⁴, S. Rossi⁵, S. Cappelletti¹, I. Tondo¹, FR. Lepri⁶, F. Vigevano¹, CE. Marras³, N. Specchio¹

¹Unità di Epilessie rare e complesse, Dipartimento di Scienze Neurologiche e psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Tor Vergata, Roma

³Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e psichiatriche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁴Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁵Unità di Patologia, Dipartimento dei laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.

⁶Laboratori di genetica medica, Dipartimento dei laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Mutazioni del pathway RAS-RAF-MEK-ERK inducono proliferazione cellulare con aumentato rischio tumorale¹ e sono correlate anche a malformazioni dello sviluppo corticale (MCD), attivando MTORC1 e 2².

Il loro ruolo nella chirurgia dell'epilessia non è stato studiato.

Bambino di 5 anni, con sindrome del Nevo Sebaceo (NSS), con ritardo psicomotorio e spasmi epilettici esorditi a 6 mesi. RM con ampia malformazione temporo-occipitale sinistra. Sottoposto a resezione temporo-occipitale, con diagnosi istologica di FCD Ia occipitale e Sclerosi ippocampale. L'esame genetico sul pezzo e sul nevo ha mostrato la stessa mutazione di KRAS. A 3 anni dall'intervento, è libero da crisi e migliorato cognitivamente.

Ragazzo di 24 anni, con Melanosi Neurocutanea (NCM) ed epilessia esordita a 14 anni. Crisi con aura epigastrica e riduzione della consapevolezza. EEG con onde lente temporali sinistre. RM con lesione iperintensa temporo-mesiale sinistra, stabile nel tempo. Controllo delle crisi con CBZ per 4 anni poi recidiva con sporadici episodi tonico-clonici. PET con ipometabolismo temporale sinistro. Sottoposto a resezione temporale anteriore sinistra, con riscontro di un'area pigmentata su T2 posteriore. Diagnosi istologica di Melanocitosi Leptomeningea. L'esame genetico sul pezzo operatorio e sul nevo ha mostrato la stessa mutazione di NRAS. A 6 mesi dall'intervento è libero da crisi.

Le RAS-opatie si caratterizzano per la presenza di mutazioni post-zigotiche a mosaico sulle cellule neuroectodermiche indifferenziate, a livello cutaneo e/o cerebrale. Nei nostri casi, mutazioni somatiche di RAS hanno determinato lo sviluppo di una displasia focale e un tumore di basso grado, con un ottimo outcome post-chirurgico.

Bibliografia

1. Masliah-Planchon J, Garinet S, Pasmant E. RAS-MAPK pathway epigenetic activation in cancer: MiRNAs in action. *Oncotarget* 2016.
2. Talos DM, Jacobs LM, Gourmaud S, Coto CA, Sun H, Lim KC, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 and 2 in human temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2018;83:311–27.

Stimolazione del nervo vago in paziente affetto da sclerosi tuberosa

R. Coa^{1,2}, M. Melis², D. Fonti², M. Figorilli², C. Conti³, G. Pinna³, M. Puligheddu²

¹Dottorato di Ricerca in Neuroscienze, Dipartimento di Scienze Biomediche, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

²Centro Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'adulto, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU Cagliari

³SC Neurochirurgia, Dipartimento Neuroscienze e Riabilitazione, Ospedale San Michele, AO Brotzu, Cagliari

L'alterazione del pathway di mTOR nella sclerosi tuberosa complessa (TCS) porta allo sbilanciamento tra eccitazione e inibizione con predisposizione allo sviluppo di crisi e deficit cognitivo;¹ 62% dei pazienti sviluppa una epilessia farmaco-resistente, il doppio rispetto alla popolazione generale epilettica.²

Caso clinico: uomo, 24 anni affetto da TCS; crisi multifocali farmaco-resistenti esordite a 6 mesi, caratterizzate da versione di sguardo e capo verso destra seguite da agitazione e aggressività, oppure brevi con dispercezione, sensazione di paura seguite da sonnolenza; in passato crisi atoniche e spasmi infantili. In terapia con Clobazam, Carbamazepina, Fenobarbital; precedentemente Vigabatrin, Valproato, Lamotrigina, Fenitoina, Lacosamide, Levetiracetam, Zonisamide, mai un netto miglioramento della frequenza delle crisi (33/mese).

EEG intercritico: anomalie epilettiformi multifocali fronto-centrali destra e temporali sinistra.

RM encefalo: lesioni caratteristiche in corteccia occipito-temporale sinistra, circonvoluzione precentrale, lobo temporale, ventricolo laterale parete laterale cella media destra.

Esclusa l'opzione chirurgica, a marzo us impianto di stimolatore vagale (2mA, pattern 30"on, 5'off, 250µs) con riduzione delle crisi (62%), miglioramento della vigilanza e qualità della vita (migliorata autonomia lavorativa).

La stimolazione del nervo vago, seppur indicata come terza scelta nei pazienti con TCS,³ va sempre considerata quando la terapia chirurgica sia inattuabile o inefficace. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione della VNS sia sconosciuto, è stata ipotizzata una correlazione con l'aumentata azione GABAergica,⁴ al contrario inibita dalle alterazioni del pathway di mTOR;³ tale meccanismo potrebbe essere correlato alla maggiore efficacia della VNS in questi pazienti rispetto ad altre forme di epilessia farmaco-resistente,⁵ sia sul numero di crisi che sulla qualità della vita.

Bibliografia

1. Curatolo, P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 52, 281–289 (2015).
2. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. & Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 51, 1236–1241 (2010).
3. Canevini, M. P. et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 178, 299–308 (2018).
4. Marrosu, F. et al. Correlation between GABA A receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 55, 59–70 (2003).
5. Parain, D. et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr. Neurol.* 25, 213–216 (2001).

Con il contributo non condizionato di

Bial


ecupharma


Eisai

hhe Human Health Care


pharmaceuticals


LUSOFARMACO
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA


Health innovation that matters


NEURAXPHARM®


ucb