



Comitato Scientifico ed Organizzatore

Anna Teresa Giallonardo
annateresa.giallonardo@uniroma1.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Federico Vigevano
federico.vigevano@opbg.net

Sede

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

Segreteria Organizzativa

PTS® CONGRESSI
SEGRETERIA LICE
Via Nizza 45, 00198 Roma
Tel. 06 85 35 55 90
Fax 06 85 35 60 60
www.ptsroma.it/poli2012
Segreteria.Lice@ptsroma.it

Giovedì 26 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

09:30 – 13:30

Genetica delle Epilessie: Famiglie, Gemelli e Aggiornamento delle ricerche in corso

Coordinatori: *A. Bianchi - F. Zara*

09.30 - 11.10

Sessione Famiglie e Gemelli con Epilessia

Famiglia con discinesia parossistica chinesigenica a trasmissione AD con prevalenza femminile e decorso benigno

L. Di Vito, M. Fabbri, F. Marini, Bisulli, C.M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, L. Licchetta, F. Pittau, I. Naldi, P. Tinuper

Tremore corticale, mioclono ed epilessia a trasmissione autosomica dominante (ADCME/BAFME): descrizione di due nuove famiglie

L. Santulli, A. Coppola, G. Barbato, M. Esposito, L. Del Gaudio, F. Zara, P. Striano, S. Striano

Famiglia con ritardo mentale, epilessia e distrofia muscolare

R. Rizzi, A. Bernardi, M. Bondavalli, N. Marcello

Epilessia generalizzata idiopatica : una nuova famiglia

G. Giordano, C. Spitaleri, G. La Franca, D. Puma, F. Vanadia

Variabilità clinica e neuropsicologica in una famiglia italiana con nuova mutazione del gene SCN1A

C. Petrelli, C. Passamonti, D. Mei, N. Foschi, L. Provinciali, N. Zamponi

Due famiglie con epilessia temporale laterale familiare ?

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

Epilessia con coinvolgimento del lobo temporale in due fratelli: possibile un'etiologia genetica?

B. Salis, G. Nieddu, M.E. Piras, D.M. Simula, M. Tondi, S. Casellato

Gemelle monozigoti con epilessia idiopatica focale e fotosensibilità

C.G. Leonardi, V. Cianci, A. Latella, S. Gasparini, M. Bellavia, A. Gambardella, A. Labate, L. Manna, F. Vazzana, E. Ferlazzo, U. Aguglia

Gemelle monozigoti con epilessia generalizzata tipo Piccolo Male e QT lungo

D. De Carlo, A. Cappellari, C. Boniver, M. Vecchi

Famiglia con discinesia parossistica chinesigenica a trasmissione ad con prevalenza femminile e decorso benigno

L. Di Vito, M. Fabbri, F. Marini, Bisulli, C. M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, L. Licchetta, F. Pittau, I.Naldi, P. Tinuper*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Bologna.

**Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università di Firenze*

Descriviamo una famiglia con discinesia parossistica chinesigenica a trasmissione autosomica dominante, espressività variabile, prevalenza femminile a decorso benigno.

Vi presentiamo il caso di una ragazza di 17 anni, nata a termine da parto eutocico e con successivo sviluppo psicofisico normale che fin dall'infanzia riferisce episodi in cui all'inizio di un movimento improvviso sente il piede destro "bloccarsi" e le dita flettersi plantarmente per circa 5-30 secondi. In alcune occasioni le è capitato che il braccio destro assumesse una posizione anomala e che la bocca si storcesse. La frequenza degli episodi all'esordio era quotidiana, a partire dai 14 anni il disturbo è rimasto confinato al solo arto inferiore con frequenza settimanale.

La madre della ragazza ha presentato a partire dai 9 anni movimenti coreoatetosi coinvolgenti l'intero emisoma sinistro. E' attualmente in trattamento con CBZ con beneficio.

La zia materna ha presentato movimenti coreoatetosi al braccio e alla mano esorditi a 10 anni e scomparsi spontaneamente dopo la prima gravidanza, a 27 anni. Sin dall'infanzia soffre inoltre di emicrania con aura caratterizzata da sintomi visivi, parestesie e transitorio disturbo dell'eloquio della durata di 5-10'.

La nonna materna avrebbe presentato brevi attacchi caratterizzati da movimenti coreoatetosi dell'emisoma destro esorditi a 12 anni e regrediti spontaneamente dopo la prima gravidanza.

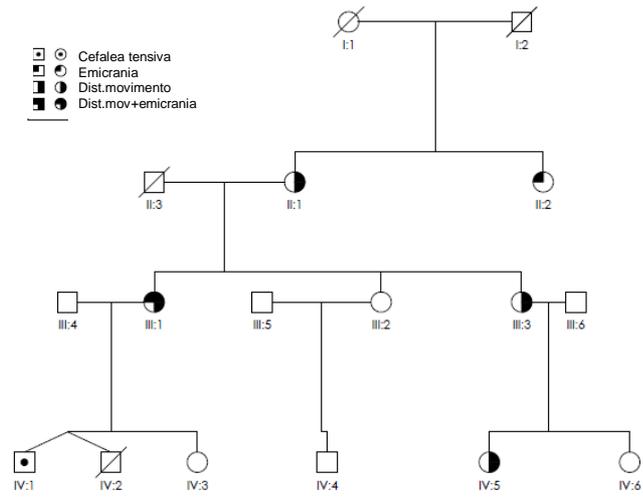
Non è presente familiarità per epilessia né per convulsioni febbrili.

La paziente e la madre sono state sottoposte a RM cerebrale ed EEG risultati nella norma.

Nella probanda è stata effettuata una registrazione video-poligrafica di 2 episodi minori:

nel primo la paziente nel mettersi in piedi dalla posizione seduta ha presentato una transitoria flessione plantare del piede in varismo, nel secondo la paziente nel mettersi a sedere ha presentato una torsione in valgismo del piede.

Sono state effettuate indagini molecolari sul DNA della ragazza per la ricerca di mutazioni del gene GLUT1, MR1 e CACNA1A risultate negative. Abbiamo inoltre prelevato il sangue di diversi componenti della famiglia per effettuare analisi di linkage sul cromosoma 16.



Tremore corticale, mioclono e epilessia a trasmissione autosomica dominante (ADCME/BAFME): descrizione di due nuove famiglie

L. Santulli¹, A. Coppola¹, G. Barbato², M. Esposito³, L. Del Gaudio¹, F. Zara⁴, P. Striano⁵, S. Striano¹

¹Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

²Asl Napoli 1, Napoli

³Unità di Neurofisiopatologia, Università Federico II, Napoli

⁴Laboratorio di Citogenetica, Ospedali Riuniti Galliera, Genova

⁵Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova

La sindrome epilessia, mioclono, e tremore autosomica dominante (ADCME/FMTE) o epilessia mioclonica benigna dell'adulto (BAFME/FAME) si caratterizza per la ricorrenza familiare di apparente tremore posturale e intenzionale, con le caratteristiche elettrofisiologiche del mioclono corticale e crisi generalizzate (o più raramente focali), spesso favorite dalla deprivazione di sonno o dalla stimolazione luminosa. La malattia ha in genere un decorso benigno, benché alcuni pazienti possano sviluppare nel tempo farmacoresistenza e lieve deterioramento cognitivo. Presentiamo di seguito due nuove famiglie giunte alla nostra osservazione.

FAMIGLIA C. (vedi albero)

Si tratta di un'ampia famiglia con 10 membri affetti, di cui 7 accuratamente studiati. In particolare sono stati sottoposti ad anamnesi, esame neurologico, video-EEG, studio neurofisiologico (SEP, C-reflex, EMG di superficie). Sono stati inoltre ottenuti campioni di DNA sia dai soggetti affetti che da quelli non affetti per l'analisi di linkage. La probanda (II:8) è una donna di 47 anni, che ha presentato la prima crisi generalizzata a 30 anni davanti alla televisione. Da qualche anno prima era presente tremore. In tutto poche crisi, talora precedute da mioclonie. Lo studio neurofisiologico ha evidenziato la presenza di SEP gigante e C_reflex enhanced. La terapia con LEV ha migliorato il tremore e controllato l'epilessia. Concomita disturbo ansioso-depressivo, in trattamento farmacologico. Per quasi tutti gli affetti l'esordio del tremore è in età adolescenziale, con comparsa successiva di crisi di grande male (verso i 20 anni) sporadiche e generalmente indotte da stimolazioni luminose di varia natura. I potenziali evocati somatosensitivi sono risultati di ampiezza aumentata in uno solo degli affetti (II:8) e il C reflex "enhanced" in due (II:5, II:8). Per tutti lo studio della progressione del mioclono con EMG multicanale di superficie e la jerk-locked back-averaging analysis sono in favore di un'origine corticale del tremore. Un solo paziente (II:5) presenta un fenotipo apparentemente più grave, con crisi generalizzate plurimensili e tremore invalidante.

FAMIGLIA S. (vedi albero)

Il probando è un maschio di 48 anni, che ha presentato un esordio del tremore verso i 20 anni e una prima crisi a 34 anni, preceduta da mioclonie e scatenata da luci intermittenti. Le crisi sono circa 2-3 per anno, nonostante una farmacoterapia adeguata. Lo studio neurofisiologico ha evidenziato SEP giganti e normale C-reflex. Presenti inoltre aggressività e discontrollo degli impulsi. Il fratello presenta un quadro clinico analogo e ha in anamnesi un episodio di depressione maggiore. Per entrambi è in corso l'analisi di linkage, nonché l'approfondimento psicodiagnostico dei disturbi psicopatologici.

I dati descritti per queste due famiglie sono in accordo con quanto riportato in letteratura e lo studio genetico per entrambe è attualmente in corso. Si sottolinea inoltre la discreta incidenza di disturbi psichiatrici, in attesa di una migliore definizione psicodiagnostica.

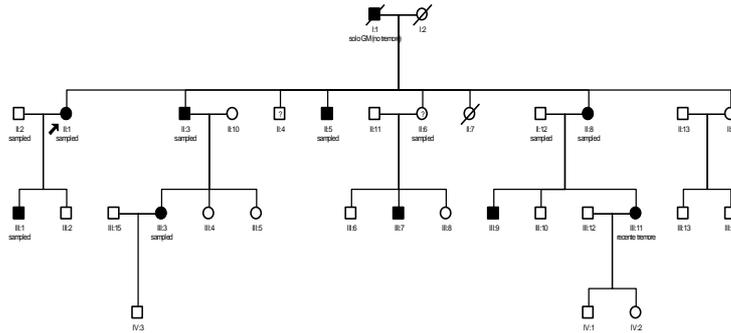


Fig.1 famiglia C.

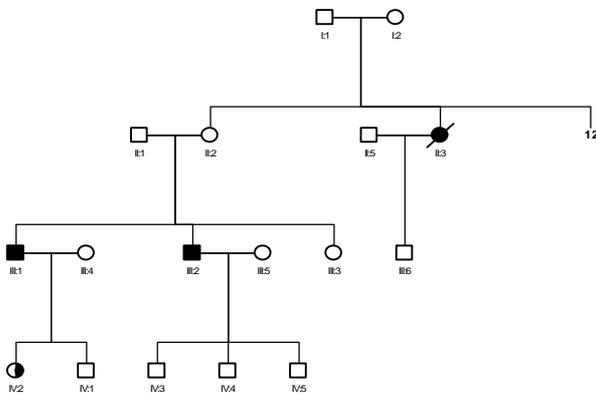


Fig.2 famiglia S.

Bibliografia

Striano P., de Falco FA, Minetti C., Zara F. Familial benign nonprogressive myoclonic epilepsies. Epilepsia 2009
 Coppola A., Santulli L., Del Gaudio L., Minetti C., Striano S., Zara F., Striano P. Natural history and long-term evolution in families with autosomal dominant cortical tremor, myoclonus, and epilepsy. Epilepsia 2011



Famiglia con ritardo mentale, epilessia e distrofia muscolare

R. Rizzi, A. Bernardi, M. Bondavalli, N. Marcello

Neurologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Descriviamo il quadro clinico di 2 fratelli (1 M di 35 anni e 1 F di 31 anni), nati da genitori non consanguinei, affetti da ritardo mentale severo (linguaggio povero, in grado di leggere le lettere, primi passi a 18 mesi/ anche la sorellina deceduta a 5 anni a seguito di incidente stradale era affetta da ritardo mentale) e crisi epilettiche di tipo focale (crisi con emissione di urlo poi rottura del contatto e caduta atonica, automatismi gestuali e verbali, anomalie EEG intercritiche bi temporali sincrone/asincrone su rdf rallentato, EEG critico con complesso PO seguito da appiattimento tonico più precoce a livello delle derivazioni temporo-centrali dx seguito da scarica di PP ritmiche, poi di PO e quindi di OL a maggior sviluppo emisferico dx) esordite all'età di circa 15 anni, farmaco resistenti (sindrome epilettica inizialmente più precoce e più grave nella sorella) con RM encefalo negativa. Dopo la comparsa delle crisi si è evidenziato in entrambi un progressivo peggioramento della marcia (atassia, anche questa più precoce e più grave nella sorella).

Dall'anamnesi familiare emergono sulla linea materna: 2 cugini di I° grado affetti da ritardo mentale ed epilessia (una cugina di 13 anni e un cugino di 28 anni, figli di due fratelli della madre), 1 cugino di I° grado affetto da ritardo mentale (28 anni, figlio di un altro fratello della madre), 2 cugine di II° grado decedute a 3 anni con distrofia muscolare (figlie di un altro fratello della madre).

Epilessia generalizzata idiopatica: una nuova famiglia

G. Giordano, C. Spitaleri, G. La Franca, D. Puma, F. Vanadia

UOC di Neuropsichiatria Infantile, ARNAS Civico - Di Cristina - Benefratelli Palermo

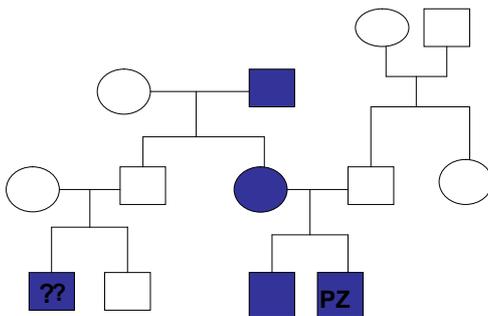
Presentiamo una famiglia con membri affetti da epilessia generalizzata e fotosensibilità epilettrica.

Il fratello del probando ha presentato crisi generalizzate tonico-cloniche dall'età di quattro anni e risposta fotoparossistica alla SLI. Attualmente le crisi sono ben controllate dalla terapia con acido valproico.

La madre presenta all'EEG scariche di punte-onda generalizzate a 3 c/sec della durata di 5 secondi ed una balbuzie clonica: non era finora stata sospettata una forma di Epilessia.

Il probando, di anni sette, è nato da 4° gravidanza (fratello di 14 anni e due aborti spontanei) decorsa fisiologicamente ed esitata alla 40° settimana di gestazione in parto eutocico; ha acquisito le tappe dello sviluppo psicomotorio nei tempi e con modalità regolari. Esame neurologico, esami ematochimici, ECG e TAC encefalo sono risultati nella norma. La registrazione EEG durante veglia ha evidenziato un tracciato patologico per la presenza di attività generalizzata di PO e PPO, talvolta meglio evidenti sulle derivazioni posteriori, bilateralmente e risposta fotoparossistica alla SLI. E' stata intrapresa terapia con acido valproico con buona risposta alla terapia.

Albero genealogico



**Soggetti affetti da
epilessia generalizzata
idiopatica fotosensibile**

Variabilità clinica e neuropsicologica in una famiglia italiana con nuova mutazione del gene SCN1A

C. Petrelli¹, C. Passamonti^{1,2}, D. Mei³, N. Foschi¹, L. Provinciali¹, N. Zamponi²

¹ Dipartimento di Neurologia, Ospedali Riuniti- Università Politecnica delle Marche, Ancona

² Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti, Ancona

³ Dipartimento di Neurologia Pediatrica, Ospedale A. Meyer – Università di Firenze

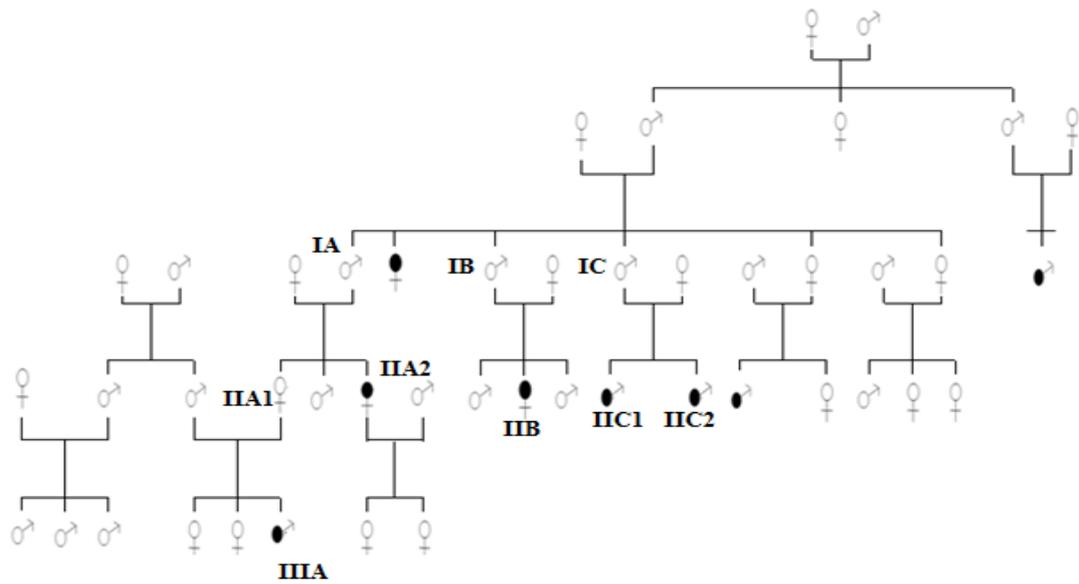
Mutazioni *de novo* del gene *SCN1A* sono frequentemente osservate nei pazienti con Sindrome di Dravet (70-80% dei casi) mentre ben più rare e solitamente missense sono le mutazioni ereditate (5%). La storia clinica nei portatori della mutazione nelle generazioni precedenti è caratterizzata dalla presenza di fenotipi “lievi”, consistenti in crisi febbrili, crisi febbrili plus o epilessia generalizzata con crisi febbrili plus. Inoltre, mutazioni del gene *SCN1A* sono state riscontrate in casi isolati di epilessie parziali con crisi febbrili plus (PEFS+) e, in rari casi, anche in pazienti con atassia e deficit della coordinazione motoria. Obiettivo del presente lavoro è quello di esplorare la variabilità clinica e neuropsicologica di una famiglia consanguinea italiana, costituita da otto membri portatori della sostituzione nucleotidica in eterozigosi c.2946+5G>A del gene *SCN1A*. Questa sostituzione è predetta alterare lo splicing dell'mRNA di *SCN1A*.

La famiglia è costituita da otto membri appartenenti a tre generazioni successive (range età: 5-80 anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a revisione della storia clinica, EEG, RMN, valutazione neuropsicologica e analisi dei geni *SCN1A* e *SCN9A* mediante dHPLC, sequenziamento e MLPA. A ciascun membro è stato assegnato un codice identificativo in numeri romani sulla base della generazione di appartenenza (I, II, III) seguito da una lettera (i figli presentano la stessa lettera del genitore).

Tre soggetti su otto (Ia, Ib, IIa1) non hanno mai presentato crisi, i rimanenti cinque soggetti hanno presentato epilessia con esordio tra gli 8 e gli 11 mesi di vita. La prima crisi è stata febbrile in tutti e cinque i soggetti, di tipo Parziale Complessa (IIIa, IIb), Generalizzata Tónico-Clonica (IIa2), Generalizzata Tonica (IIc1, IIc2). Solo un soggetto (IIc2) ha presentato Stato Epilettico all'età di 24 mesi (durata 4h). Un soggetto (IIIa), il più giovane, presenta ancora crisi (circa 2-3 l'anno), mentre negli altri le crisi sono cessate tra i 3 e i 24 anni. Tutti i soggetti con epilessia hanno intrapreso mono-terapia (IIa2, IIc1, IIb) o poli-terapia (IIIa, IIc2); tre di questi seguono ancora terapia (IIa2, IIa, IIc2). L'esame EEG documenta alterazioni in quattro soggetti, con una focalità bitemporo-parietale a prevalenza sinistra (IIa2, IIc1, IIc2) o occipitale destra (IIIa). La RMN è negativa in tutti i membri. Un solo soggetto (IIc2) presenta ritardo mentale, di grado moderato-severo, associato a grave deficit visuo-prassico, atassia e sintomi psicotici; un soggetto (Ic) presenta un lieve deficit delle abilità visuo-costruttive in presenza di livello intellettivo nella norma; un soggetto (IIc1) presenta lieve strabismo e deficit di stereopsi, mentre le restanti funzioni cognitive appaiono nella norma.

Dalla revisione dei singoli casi e del quadro familiare, sono state ipotizzate le seguenti diagnosi: la prima generazione (Ia, Ib, Ic) risulta asintomatica; nella seconda generazione è presente un caso asintomatico (IIa1), un caso di crisi convulsive febbrili (IIc1), un caso di GEFS+ (IIa2), un caso di epilessia PEFS+ (IIb), e un caso di Sindrome di Dravet (IIc2); nella terza generazione è presente un caso con epilessia PEFS+ (IIIa). L'eterogeneità clinica è marcata sia in termini di severità delle crisi che nel profilo

neuropsicologico, caratterizzato da una compromissione delle funzioni visuo-prassiche di entità variabile. Questi dati sono in linea con recenti evidenze che mostrano come l'espressione fenotipica possa essere alterata da geni modificatori o mosaicismi somatici.



LEGENDA:

- = SOGGETTO AFFETTO DA EPILESSIA
- = SOGGETTO SANO

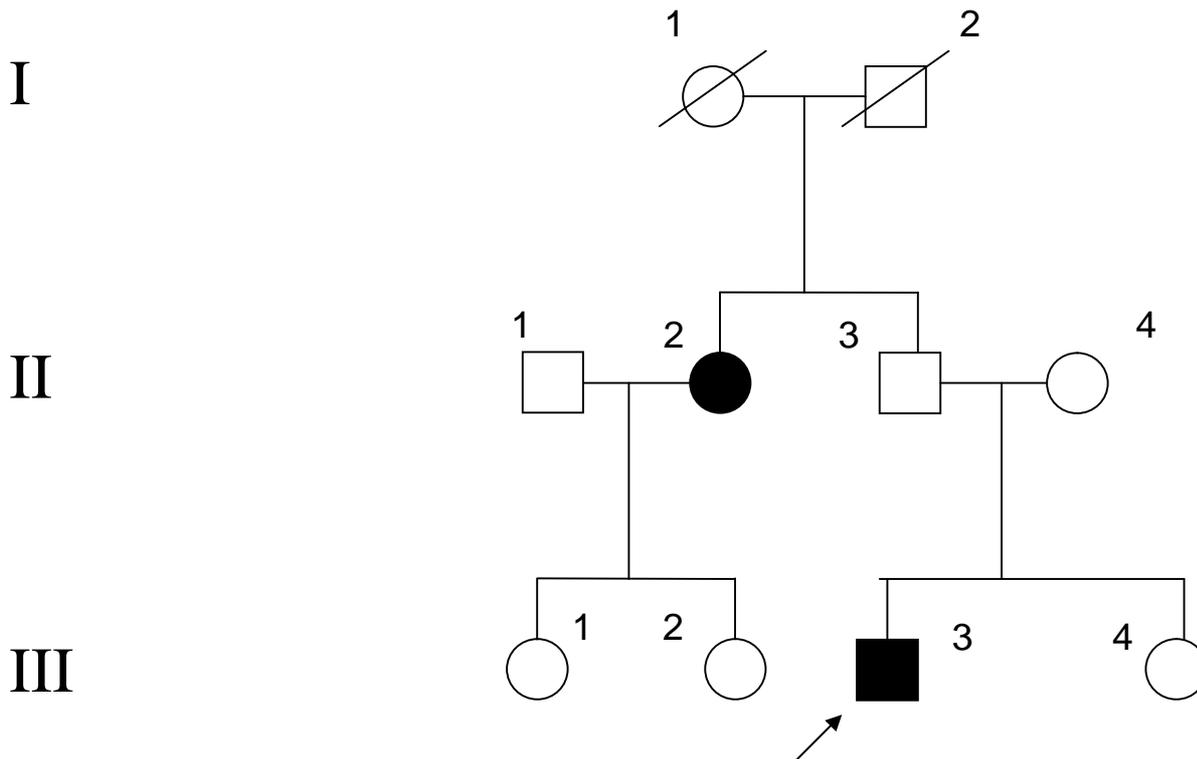
Due famiglie con epilessia temporale laterale familiare?

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

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

Segnaliamo due piccole famiglie (Fam. 1 e Fam. 2) nel sospetto di una epilessia temporale laterale familiare.

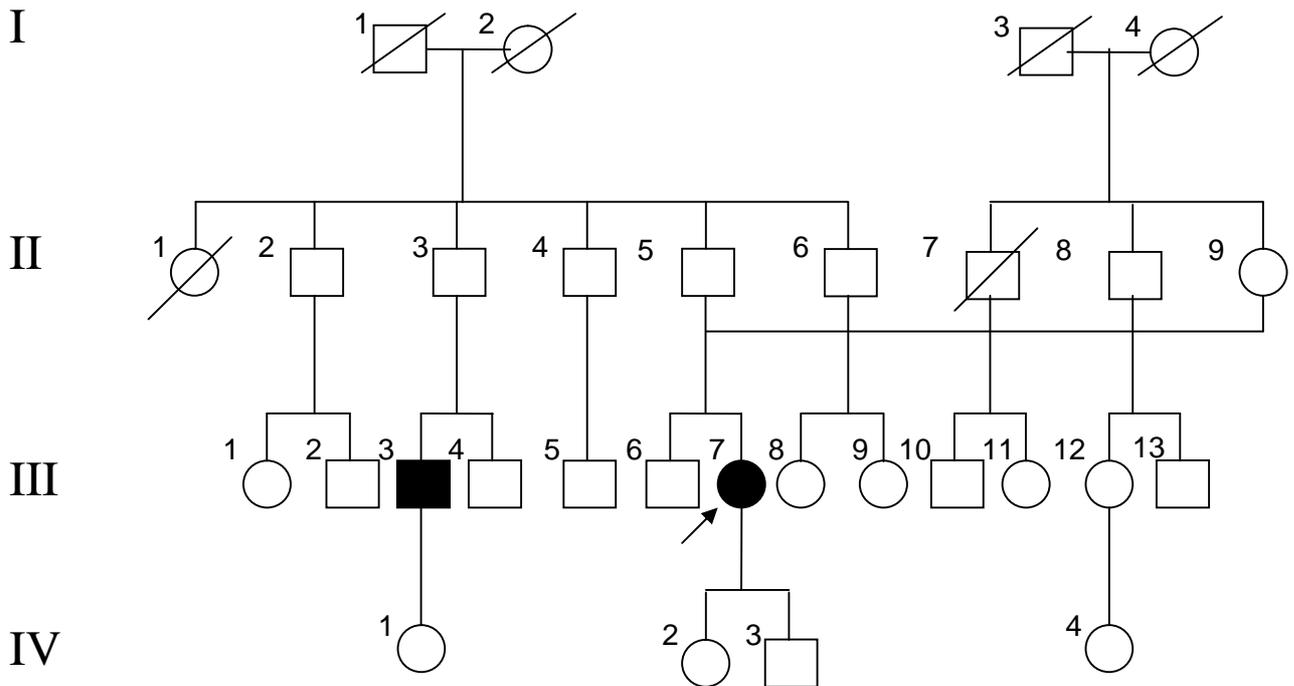
Famiglia 1 (Puglia centrale):



Probando III:3, 17 anni, affetto da malattia celiaca diagnosticata a due anni con ottimo controllo con dieta aglutinata. Dall'età di 13 a 14 anni, almeno quattro episodi tonico-clonici apparentemente generalizzati morfeici associati ad episodi parossistici pluri-mensili caratterizzati da sensazione uditiva complessa (“voci...tipo una pubblicità”) in orecchio di destra, della durata di secondi, in assenza di particolari fattori scatenanti. All'età di 14 anni, registrazione durante fase di passaggio sonno 3-4 NREM di crisi epilettica focale con secondaria generalizzazione (apertura degli occhi con successivo atto deglutitorio, versione oculo-cefalica destra, secondaria generalizzazione; alla ripresa, il paziente segnala una iniziale sensazione uditiva), ad esordio dalle derivazioni temporali di sinistra (soprattutto elettrodi T3-Av e T5-Av). La RMN encefalo è nella norma. Da due anni, dopo introduzione di LTG 200 mg/die, non si sono presentati ulteriori episodi critici. La ricerca di mutazioni del gene LGI1 è risultata negativa.

Paziente II:2, 51 anni, con tre episodi tonico-clonici apparentemente generalizzati all'età di 7, 14 e 20 anni, in trattamento continuativo per diversi anni con PB, con successiva e graduale sospensione all'età di 30 anni circa. La ricerca di mutazioni del gene LGI1 è risultata negativa.

Famiglia 2 (Sardegna meridionale):



Probanda III:7, 32 anni. Dall'età di 21 anni, episodi parossistici caratterizzati da sensazione uditiva complessa (“...suoni come ovattati...a volte fruscio... altre volte una musica, sempre la stessa...”), talora associata a vertigini soggettive e a difficoltà di espressione verbale, con incostante rottura del contatto, della durata di pochi secondi e a cadenza pluri-mensile; almeno quattro secondarie generalizzazioni (a 25, 26, 29, 30 anni) in concomitanza di sospensione arbitraria della terapia antiepilettica in atto (OXC 1500 mg/die). L'EEG intercritico ha documentato rare anomalie aspecifiche sulle derivazioni temporali di sinistra. La RMN encefalo è risultata nella norma. La ricerca di mutazioni del gene LGI1 è risultata negativa.

Paziente III:3, 36 anni. Dall'età di 15 anni circa, episodi caratterizzati da sensazione uditiva complessa (“...fischi...”), con una cadenza mensile/pluri-annuale, talora seguiti da verosimile secondaria generalizzazione. In trattamento continuativo con VPA 1000 mg/die, con libertà da crisi da alcuni anni.

Epilessia con coinvolgimento del lobo temporale in due fratelli: possibile un'eziologia genetica?

B. Salis, G. Nieddu, M.E. Piras, D.M. Simula, M. Tondi, S. Casellato

Istituto di Neuropsichiatria Infantile - Centro Regionale LICE per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia - AOU Sassari

Le epilessie del lobo temporale (TLE) costituiscono un gruppo di entità nosologiche, accomunate dalla sede corticale di esordio delle crisi ma sottese, spesso, da diversa eziologia, età di esordio, prognosi e risposta alla terapia farmacologica o chirurgica. Esse costituiscono il 30-35% di tutte le epilessie.

In base alla classificazione dell'ILAE Task Force, facendo riferimento alla MTLE (epilessia mesiale temporale) del gruppo 1.b (senza anomalie strutturali evidenti alle indagini neuroradiologiche) molti studi sperimentali sembrerebbero imputare alle modificazioni dell'espressione di diverse subunità dei canali del sodio voltaggio-dipendenti un ruolo patogenetico.

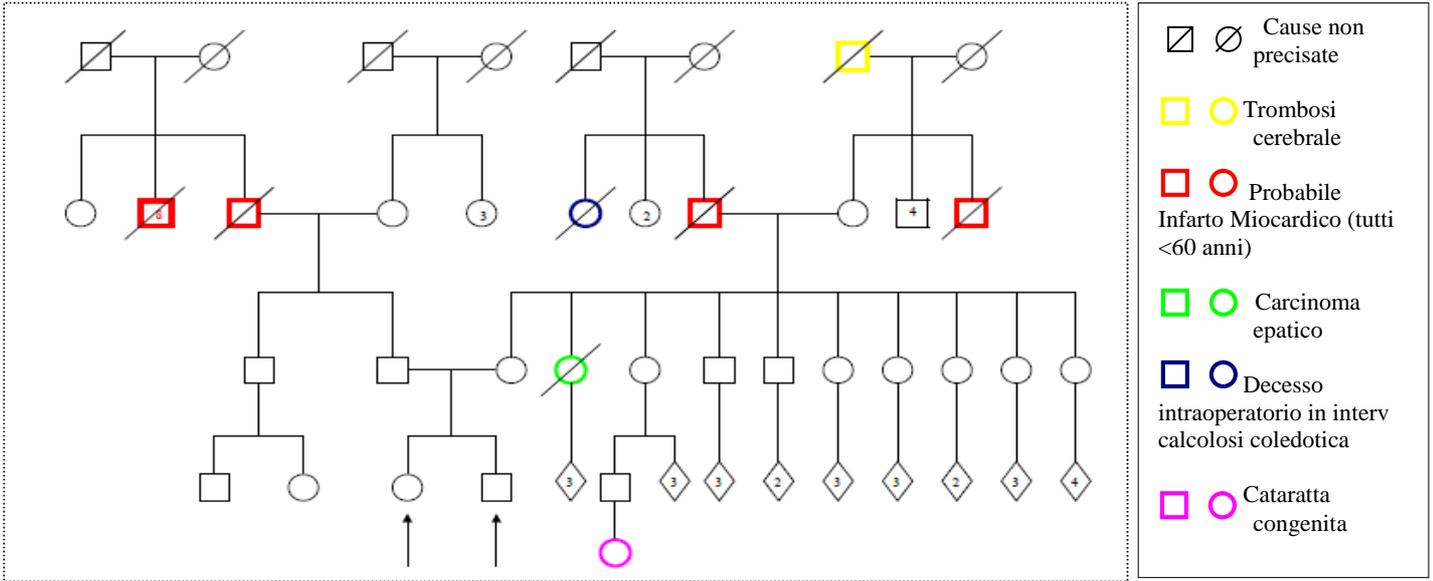
Presentiamo il caso di un paziente (T.F) di 14 anni, giunto di recente alla nostra osservazione per crisi focali complesse, pluriquotidiane, esordite un anno prima e inquadrabili come epilessia temporo-mesiale criptogenetica. La sorella (T.L.) di 18 anni, era già seguita nel nostro Istituto sin dai primi mesi di vita per una grave encefalopatia epilettica con emiparesi brachio-crurale destra.

La RMN encefalo di T.F. è risultata negativa per anomalie strutturali e/o sclerosi ippocampale. È stata instaurata terapia con carbamazepina, con parziale controllo delle crisi. L'EEG intercritico mostra una focalità sulla regione temporale media sinistra.

Il quadro neuroradiologico (RMN e TC) di T.L. ha documentato alterazioni della sostanza bianca e malformazioni corticali bilaterali, prevalenti nel lobo temporale sinistro (polimicrogiria) compatibili con esiti di infezione prenatale da Cytomegalovirus.

In T.F., l'eziologia non sintomatica dell'epilessia e la solo parziale efficacia della carbamazepina, ha fatto ipotizzare il coinvolgimento delle subunità dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. Dalla letteratura sembrerebbe emergere che questi ultimi possano essere coinvolti in due modi: 1) mutazione del gene che codifica per i canali (per esempio: SCN1A e sue varianti); 2) deficit nel meccanismo di inibizione e conseguente sovraespressione di geni che codificano per canali atipici (per esempio: SCN7A e Na_x).

In T.L., la localizzazione prevalentemente temporale delle lesioni malformative corticali, in contrasto con i dati di letteratura che identificano nel lobo parietale e nella regione anteriore del lobo frontale le sedi di massima espressività delle infezioni prenatali da Cytomegalovirus, potrebbe dare supporto all'ipotesi che, anche in lei, il lobo temporale possa essere stato reso più suscettibile all'azione dannosa di agenti esterni perchè primariamente alterato il funzionamento dei suoi canali. Per entrambi è in corso lo studio del CGH-array.



Gemelle monozigoti con epilessia idiopatica focale e fotosensibilità

C.G. Leonardi,^{1,2} V. Cianci,² A. Latella,² S. Gasparini,^{1,2} M. Bellavia,^{1,2} A. Gambardella,^{1,3} A. Labate,¹ L. Manna,³ F. Vazzana,² E. Ferlazzo,^{1,2} U. Aguglia^{1,2}

¹Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

²Centro Regionale Epilessie, Presidio Riuniti, A.O. Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

³CNR Piano Lago-Mangone, Cosenza

Riportiamo una famiglia con due gemelle monozigoti di 16 anni, affette da epilessia focale e fotosensibilità. I genitori non sono consanguinei, non vi sono antecedenti familiari di epilessia. Nate a termine da parto eutocico, lo sviluppo psicofisico è stato normale in entrambe.

II:2 giungeva alla nostra osservazione a 15 anni per l'insorgenza 1 anno prima di crisi a frequenza mensile, caratterizzate da perdita di coscienza, emissione di suono gutturale, elevazione ed estensione dell'arto superiore di destra, a volte rotazione del corpo su se stesso, seguite da sonnolenza e vomito post-critico; a volte le crisi erano precedute da capogiri. In alcune occasioni, i suddetti episodi si verificavano mentre guardava la TV. Il trattamento con lamotrigina a 400 mg/die determinava solo un transitorio beneficio. Veniva quindi introdotto in associazione il levetiracetam sino a 1250 mg/die, con parziale controllo delle crisi (un episodio negli ultimi 3 mesi). Dal settembre 2011 vengono riferiti 7 episodi della durata di pochi secondi, durante i quali avverte un fischio all'orecchio di destra. L'EEG mostra anomalie parossistiche diffuse, prevalenti anteriormente, con risposta fotoparossistica posteriore o generalizzata. La RM encefalo non evidenzia anomalie significative. L'analisi molecolare del gene LGI1 è risultata negativa.

II:3 giungeva alla nostra osservazione nella stessa epoca della gemella per l'insorgenza, all'età di 14 anni, di episodi di breve durata (~5 sec), a frequenza settimanale, durante i quali sentiva canzoni a lei note, all'orecchio di sinistra; talvolta tale sensazione era preceduta dalla visione di pallini che dall'emicampo visivo di sinistra si spostavano verso destra. Raramente tali fenomeni erano seguiti da secondaria generalizzazione. In una sola occasione ha presentato, mentre guardava la TV, una crisi caratterizzata da scosse ritmiche del capo verso destra, seguite da convulsioni generalizzate. Le crisi sono attualmente controllate dalla terapia con lamotrigina 250 mg/die. L'EEG mostra anomalie parossistiche sulle regioni frontali con risposta fotoparossistica generalizzata o localizzata sulle regioni posteriori. La RM encefalo è negativa.



Gemelle monozigoti con epilessia generalizzata tipo piccolo male e QT lungo

D. De Carlo, A. Cappellari, C. Boniver, M. Vecchi

Servizio di Neurofisiologia Clinica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Padova

Gemelle (F, 15 aa), monocoriali monozigotiche, nate da taglio cesareo a 34 SG dopo gravidanza normodecorsa. Familiarità negativa per epilessia.

C. C., seconda nata, perinatalità regolare (iperecogenicità periventricolare del prematuro); sviluppo PM e ST regolare. Storia personale caratterizzata da riscontro di QT lungo (QT 0.47); genetica in corso. Esordio epilessia tipo piccolo male all'età di 12 aa e 1/2 (pre-menarca). Episodi pluriquotidiani caratterizzati da arresto dell'azione in corso, pdc, non mioclonie palpebrali né automatismi gestuali. Terapia con Levetiracetam (LEV) e Acido Valproico (VPA) scarsamente efficaci e mal tollerate (disturbo del comportamento da LEV; sonnolenza, rallentamento psicomotorio e caduta dei capelli da VPA); attualmente in terapia con Etosuccimide con parziale efficacia e buona tollerabilità.

C.B., prima nata, transitoria O₂ dipendenza e emorragia cerebrale non meglio specificata (poi riassorbita) alla nascita; sviluppo PM e ST regolare. Storia personale negativa. Esordio epilessia generalizzata tipo piccolo male all'età 13 aa (post-menarca), in terapia con Etosuccimide con parziale controllo delle crisi.



11.10 – 12.20

Sessione Aggiornamento studi in corso

Studio collaborativo internazione di Epigenetica sui gemelli

A. Bianchi, P. Striano, A. Gambardella, F. Zara

Mutazioni del gene PRRT2 nelle Crisi infantili benigne familiari con o senza Discinesia Parossistica

F. Zara

Aggiornamento sugli studi collaborativi internazionali nelle epilessie generalizzate idiopatiche : da EPICURE ai progetti Esoma

F. Zara, C. Marini, A. Gambardella

Recessive loss-of-function mutation in the pacemaker HCN2 channel causing increased neuronal excitability in a patient with idiopathic generalized epilepsy

J.C. DiFrancesco, A. Barbuti, R. Milanese, S. Coco, A. Bucchi, G. Bottelli, C. Ferrarese, S. Franceschetti, B. Terragni, M. Baruscotti, D. DiFrancesco

Aggiornamento gruppo di studio sulle epilessie temporali familiari

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

Aggiornamento gruppo di studio sulle epilessie miocloniche progressive

S. Franceschetti, L. Canafoglia, R. Michelucci e gruppo collaborativo LICE

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

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

Studio farmacogenomico sulla farmacoresistenza delle epilessie focali : da EPICURE ai nuovi studi collaborativi internazionali

E. Perucca, F. Zara

Recessive Loss-of-Function Mutation in the Pacemaker HCN2 Channel Causing Increased Neuronal Excitability in a Patient with Idiopathic Generalized Epilepsy

J.C. DiFrancesco,¹ A. Barbuti,² R. Milanesi,² S. Coco,² A. Bucchi,² G. Bottelli,² C. Ferrarese,¹ S. Franceschetti,³ B. Terragni,³ M. Baruscotti,² D. DiFrancesco²

¹Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano-Bicocca, Monza

²Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie, Università di Milano

³Istituto Neurologico C. Besta, Centro Epilessia, Milano

L'epilessia è una malattia neurologica caratterizzata da episodi critici, che dipendono da una scarica eccessiva ed improvvisa dei neuroni del sistema nervoso centrale. Se le cause che determinano la malattia non vengono identificate, si parla di epilessia idiopatica. In molti casi tali epilessie hanno una base genetica e, nel passato recente, alcune di queste patologie sono state correlate a mutazioni di geni codificanti per i canali ionici (ad esempio canali di Na⁺, Ca²⁺, K⁺, gabaergici e nicotinici). Tuttavia la maggior parte delle epilessie idiopatiche, sia ereditarie che sporadiche, non hanno ancora trovato una causa eziopatogenetica specifica.

Una famiglia di canali ionici che potrebbe svolgere un ruolo chiave nella patogenesi delle epilessie ereditarie, e che non è ancora stata investigata a fondo, è rappresentata dai canali *Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated* (HCN). Questi canali ionici sono espressi nel cuore dove hanno una funzione fondamentale nel controllo del ritmo cardiaco delle cellule del nodo del seno (cellule *pacemaker*). Gli HCN sono presenti anche a livello neuronale dove giocano un ruolo chiave nei fenomeni di eccitabilità cellulare e di plasticità sinaptica. Negli ultimi anni numerosi dati sperimentali hanno ipotizzato un possibile ruolo degli HCN nella patogenesi delle epilessie. Dato che i canali HCN contribuiscono in modo determinante a controllare l'eccitabilità neuronale, un'alterazione della loro funzione potrebbe condurre alla generazione di ritmi patologici e quindi all'epilessia.

Usando un approccio del tipo “*candidate gene*”, abbiamo condotto uno studio su un numero limitato di pazienti (113 totali, 67 adulti e 46 pediatrici) con epilessia idiopatica (sia generalizzata che parziale) per lo screening di mutazioni a carico dei canali HCN (isoforme 1, 2 e 4). Abbiamo individuato e caratterizzato dal punto di vista elettrofisiologico una mutazione espressa in modalità autosomica recessiva sul canale HCN2 (**E515K**) in un paziente adulto con una forma di epilessia generalizzata idiopatica farmaco-resistente. I successivi esperimenti di elettrofisiologia condotti su linee cellulari tumorali e neuronali, transfettate con la mutazione, hanno mostrato una significativa alterazione della funzionalità cellulare in senso epilettogeno, permettendo di ipotizzare un legame diretto tra l'alterata funzione del canale e la malattia. Questa mutazione, solamente se espressa in omozigosi, determina una drastica riduzione dell'attività del canale, portando all'incremento dell'eccitabilità e frequenza di scarica neuronale.

Questa è la prima evidenza nell'uomo di una forma di epilessia legata ad una mutazione a carico dei canali ionici HCN ed apre interessanti prospettive future per la comprensione dei meccanismi alla base di alcune forme ereditarie di epilessia. I risultati di questa ricerca sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Journal of Neuroscience* (DiFrancesco et al., November 30, 2011, 3148).



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Questi dati preliminari evidenziano la possibilità che un'alterata funzione dei canali HCN possa svolgere un ruolo strategico nella patogenesi di alcuni quadri di epilessia. Nell'ambito della Riunione Policentrica della LICE, si propone quindi un progetto collaborativo multicentrico allo scopo di identificare nuovi casi di epilessia idiopatica recanti la mutazione *E515K* in HCN2, nonché l'individuazione di nuove mutazioni a carico dei canali HCN, caratterizzate da un significato funzionale.



12.20-13.30

Genetica delle Epilessie

Casi Sottocommissioni Cromosomopatie e Sindromi

Dismorfiche (M. Elia) e Malformazioni Corticali (R. Guerrini)

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley: una rara causa di encefalopatia epilettica

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

Microdelezione familiare 15q13.3 : associazione con epilessia con assenze miocloniche

I. Bagnasco, R. Blé, E. Grosso, A. Brusco, P. Vigliano*

Delezione/Duplicazione del braccio corto di un cromosoma 4 associata a sindrome plurimalformativa, ritardo psicomotorio severo ed epilessia

E. Vanadia, L. Paziente, E. Trapolino, F. Vanadia

Delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 6 ed epilessia: descrizione di un caso

G. Scornavacca, A. Vignoli, A. Peron, F. La Briola, M.P. Canevini

Trisomia 18 (Sindrome di Edwards) ed epilessia con “Eating seizures”

M.G. Pascarella, G. d’Orsi, M. Trivisano, C. Luisi, A. Pansini, M. Gentile, L.M. Specchio

Epilessia strutturale e malformazione corticale complessa

G. Terrone, A. D’Amico, A. Romano, M. Giannotta, G. Gobbi, E. Del Giudice

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley: una rara causa di encefalopatia epilettica

*D. Pruna, *L. Boccone, M. Scioni, F. Madeddu, M.C. Serci, S. Cossu*

*Clinica di NPI, AOU Cagliari, *Clinica Pediatrica II Università Cagliari*

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley (AHDS) è causata dalla mutazione di un gene (SLC16A2) che codifica per il monocarbossilato trasportatore-8 (MCT8). Il locus è sul cromosoma X (Xq13-q21) e ne sono affetti esclusivamente i maschi (X-linked recessive pattern). Questa proteina trasporta l'ormone triiodotironina (T3) all'interno dei neuroni ed ha una funzione critica nella formazione e nella crescita delle cellule nervose e delle sinapsi. La mutazione del gene ne altera la struttura e la funzione rendendo la proteina incapace di trasportare il T3 all'interno dei neuroni e che si accumula a livello ematico. Sebbene i segni clinici di disfunzione tiroidea siano assenti vi sono alterazioni sempre presenti dei livelli ematici degli ormoni tiroidei: riduzione T4 sierico, TSH normale o lievemente aumentato, e soprattutto T3 molto aumentato

Le caratteristiche cliniche includono: severo ritardo mentale, ipotonia che progredisce verso la spasticità, ipotrofia muscolare, tetraparesi, anomalie facciali ("facies miopatica"), movimenti e posture di tipo distonico e discinetico.

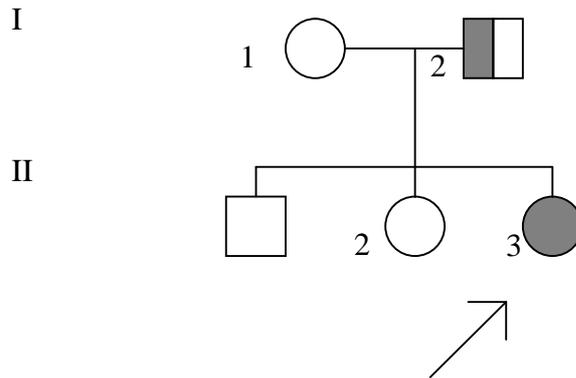
Presentiamo un paziente affetto da AHDS che presenta una forma di encefalopatia epilettica farmaco-resistente con spasmi "late-onset", crisi toniche e crisi focali, esordita all'età di 5 anni, associata a discinesie e distonie, sia spontanee che provocate, talvolta di durata estremamente lunga e ricorrente ("stato distonico").

Microdelezione familiare 15q13.3: associazione con epilessia con assenze miocloniche

I. Bagnasco, R. Blé, E. Grosso*, A. Brusco*, P. Vigliano

S.C. NPI-Ovest – Ospedale Martini – Torino

* Dipartimento di Genetica – Torino



I-1 : negativa per la delezione

I-2 : presenza di delezione 15q13.3; ritardo mentale di grado lieve; disturbo della personalità con scarsa affettività, improvvisi sbalzi dell'umore e tendenza all'isolamento

II-1; II-2 : esame DNA in corso

II-3 : presenza di delezione 15q13.3; epilessia generalizzata con assenze miocloniche e ritardo mentale di grado medio-grave.

Nata il 29/11/1997

All'EO: lievi note dismorfiche facciali, accrescimento staturponderale e cranico ai limiti superiori della norma, età scheletrica armonica con l'età anagrafica.

All'EON: difficoltà nella comprensione degli ordini semplici, molto ritirata con gli estranei, goffaggine motoria e difficoltà della coordinazione, non segni neuropatologici.

Inizio delle crisi e del ritardo mentale all'età di 4 anni; caratteristiche delle crisi: arresto motorio, versione oculare con leggera inclinazione del capoverso sinistra, clonie palpebrali e clonie prossimali delle braccia, più accentuate a sinistra, durata 5-7 secondi.

All'EEG: ritmo di fondo normale ed anomalie tipo PO generalizzate; le crisi sono caratterizzate da scariche di PO generalizzate (PPO in sede anteriore) a 3 hz all'inizio della scarica e 2 hz al termine; sulle derivazioni poligrafiche dopo 1 sec. dall'inizio della scarica si registra un rinforzo tonico a livello deltoideo e mioclonie ritmiche evidenti a sinistra (vedi video).

RMN encefalo nella norma; es. cromosomico: 46,XX; studio del gene FMR-1: esclude espansione di triplette.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Il caso rientra nella sindrome da microdelezione 15q13.3 (OMIM#612001) e viene segnalato per l'associazione con la forma di assenze miocloniche.

La microdelezione in eterozigosi è associata ad un fenotipo variabile, anche in famiglie che hanno la stessa delezione. I pazienti possono presentare un grado variabile di ritardo mentale e difficoltà cognitive, alcuni possono presentare un'epilessia generalizzata; viene segnalata l'associazione con disturbi dello spettro autistico.

L'associazione della microdelezione 15q13.3 con il fenotipo EGI ed altri disordini del SNC suggerisce che la variazione genomica rappresenti un'entità contributiva nell'espressione di disordini neurologici ad ereditarietà poligenica (Dibbens LM. 2009 Hum Mol Genet 18(19):3626-31).



Delezione/Duplicazione del braccio corto di un cromosoma 4 associata a sindrome plurimalformativa, ritardo psicomotorio severo ed epilessia

E. Vanadia, L. Paziente, E. Trapolino, F. Vanadia

U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Di Cristina, ARNAS Palermo

Presentiamo il caso di una bambina di 5 anni di etnia orientale affetta da cromosomopatia associata a sindrome plurimalformativa ed esordio delle crisi nel 1° anno di vita.

Le crisi, a semeiologia focale, febbrili ed afebrili, si sono presentate all'esordio con frequenza quasi mensile ed in seguito più raramente con buona risposta alla terapia farmacologica.

L'indagine citogenetica molecolare mediante Array CGH ha evidenziato una delezione del braccio corto di un cromosoma 4 (4p16.1) ed una duplicazione del braccio corto dello stesso cromosoma. In nessuno dei genitori sono stati riscontrati riarrangiamenti a carico delle medesime regioni.

Il pattern EEG è caratterizzato da anomalie epilettiformi localizzate principalmente sulle regioni posteriori di destra. La RM encefalo, eseguita a 11 mesi di vita, mostra un aumento di volume del sistema ventricolare, un'incompleta mielinizzazione dei bracci anteriori della capsula interna ed un assottigliamento del corpo calloso.

Il fenotipo comprende cardiopatia congenita, microsomia, note dismorfiche, angiomi diffusi, grave ritardo neuro-psicomotorio e del linguaggio.

Delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 6 ed epilessia: descrizione di un caso

G. Scornavacca, A. Vignoli, A. Peron, F. La Briola, M.P. Canevini

Neurologia 2 - Centro Epilessia – Azienda Ospedaliera San Paolo Milano

La delezione del braccio lungo del cromosoma 6 è associata a fenotipi clinici variabili sulla base non solo della posizione delle regioni delete (prossimale, interstiziale e terminale), ma anche delle dimensioni delle stesse. L'epilessia è generalmente presente nei pazienti affetti da sindrome del cromosoma q6 con delezione terminale, mentre è raramente descritta nella delezione interstiziale.

Riportiamo un nuovo caso di una paziente di 18 anni affetta da delezione interstiziale del cromosoma 6 che presenta una epilessia focale, oltre alle caratteristiche tipiche della sindrome (ritardo di crescita intrauterino, ritardo mentale di grado moderato, assenza di linguaggio, dismorfismi facciali, scoliosi, bassa statura, anomalie cardiache e scheletriche).

Dopo valutazione clinica e strumentale (esami metabolici, videoEEG, RMN encefalo), l'analisi array-CGH ha dimostrato la presenza di una delezione, de novo, di 11.8 Mb sul braccio lungo del cromosoma 6 nella regione 6q16.1->q21.

L'esordio dell'epilessia nella paziente risale all'età di 14 anni, con episodi critici caratterizzati da cianosi, perdita di coscienza, clonie prevalenti agli arti superiori, seguite da ipotonia generalizzata. Descritte, in passato, anche crisi riflesse a tipo startle con sguardo fisso, ipertono e clonie degli arti superiori di brevissima durata. Ripetuti video EEG hanno evidenziato una attività di fondo disorganizzata, con anomalie parossistiche a prevalenza frontale. La RMN encefalo mostrava, in assenza di lesioni focali parenchimali, una riduzione della sostanza bianca di entrambi gli emisferi. Le crisi sono risultate inizialmente farmacoresistenti, attualmente la paziente è controllata dall'associazione di oxcarbazepina e levetiracetam.

La sindrome da delezione interstiziale del cromosoma 6 è stata osservata in un numero limitato di pazienti (37), con fenotipo clinico caratteristico e in alcuni casi epilessia. La stessa delezione interstiziale della nostra paziente è stata descritta in sette casi, nessuno dei quali presenta un' epilessia associata.



Trisomia 18 (Sindrome di Edwards) ed epilessia con “Eating Seizures”

M.G. Pascarella, G. d’Orsi, M. Trivisano, C. Luisi, A. Pansini, M. Gentile*, L.M. Specchio*

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

** Genetica Medica, Ospedale Di Venere, Bari*

Si segnala un paziente di 37 anni, con sofferenza respiratoria perinatale, ritardo mentale di grado severo, dismorfismi facciali e tetraparesi spastica. Dall’età di 25 anni circa, epilessia farmaco-resistente con crisi tonico-cloniche apparentemente generalizzate a cadenza pluri-annuale, ed episodi parossistici pluri-quotidiani di improvvisa “caduta” del capo e degli arti superiori precipitati dall’atto del mangiare. L’EEG intercritico ha mostrato isolate ed asincrone anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporo-parieto-occipitali di destra e di sinistra, accentuate da sonno leggero NREM discretamente strutturato. Monitoraggi video-poligrafici prolungati (parametri utilizzati: Video-EEG; EMG: m. nucale, mm. sternocleidomastoideo, deltoide, flessore del carpo, estensore del carpo, tibiale anteriore di destra e di sinistra; ECG; Respiro Toracico) hanno documentato episodi critici precipitati dal pasto riconducibili a *spasmi epilettici*, caratterizzati clinicamente da cedimento improvviso degli arti superiori e/o del capo, di breve durata (20”-1”) ed occorrenti in cluster; da un punto di vista poligrafico, presenza di onde lente prevalenti in sede anteriore con un concomitante rinforzo muscolare “in crescendo-descrecendo” coinvolgente soprattutto il muscolo nucale, e i muscoli sternocleidomastoideo e deltoide di destra. La RMN encefalo ha mostrato una verosimile displasia opercolare bilaterale associata ad ipoplasia del corpo calloso. Il cariotipo e la caratterizzazione genomica attraverso CGH-Array ha documentato una trisomia 18 interpretabile come inversione/duplicazione. Segnaliamo questo quadro sindromico da trisomia 18 (Sindrome di Edwards) per la relativa scarsità di dati precedentemente riportati in letteratura, per il particolare fenotipo epilettico (paziente in età adulta con *eating seizures*), e per l’eventuale correlazione fenotipo-genotipo.

Epilessia strutturale e malformazione corticale complessa

G. Terrone, A. D'Amico, A. Romano, M. Giannotta, G. Gobbi*, E. Del Giudice*

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna*

Le malformazioni corticali comprendono varie entità nosografiche spesso associate ad epilessia farmaco resistente. Non sempre si osservano differenti anomalie dello sviluppo corticale presenti contemporaneamente. Descriviamo un paziente di 5 anni –riferito alla nostra struttura per macrocrania non familiare, lievi dismorfismi, emiparesi sinistra ed epilessia focale con secondaria generalizzazione– nel quale era evidenziabile una malformazione complessa dello sviluppo corticale.

L'esame obiettivo, oltre ai segni piramidali all'emilato sinistro e alla macrocrania evidenziava minimi dismorfismi (ipertricosi al dorso e agli arti, sinofria, radice nasale insellata, narici anteverse, pectus excavatus, pollice ed alluce slargati). A 4 anni comparivano crisi focali a semeiologia complessa (arresto dell'attività in corso, fissità dello sguardo, versione del capo e degli occhi), attualmente discretamente controllate con polifarmacoterapia (Valproato, Topiramato e Clobazam).

Screening neurometabolici (aminoacidemia, acidi organici urinari, oligosaccaridi urinari, acilcarnitine, CDG), cariotipo HR, ABR, eco cuore ed addome risultavano normali. La RM encefalo all'età di 4 anni evidenziava una polimicrogiria insulo-fronto-parietale (tipo "infolding") dell'emisfero destro, con mancata opercolarizzazione silviana associata ad iperintensità e "blurring" della sostanza bianca del lobo temporale destro per displasia corticale. Si apprezzava inoltre polimicrogiria a carico delle regioni silviana, frontale e del lobo parietale dell'emisfero sinistro. Evidente inoltre un'ipoplasia della via piramidale destra e della metà destra del tronco encefalico. Lievemente più spesso appariva il corpo calloso, mentre il cervelletto si presentava regolare per morfologia e segnale. Sulla scorta del quadro neuroradiologico, veniva effettuata analisi molecolare dei geni TUBB2B per polimicrogiria asimmetrica, TUB1A per lissencefalia-3 e TUBB3 risultate tutte negative. L'ultimo EEG intercritico in sonno evidenziava focolaio attivo in regione temporale anteriore destra con tendenza alla diffusione.

Il paziente in esame presentava una complessa malformazione corticale associata a macrocrania, non descritta in questo tipo di condizioni, ed epilessia focale con secondaria generalizzazione. Per un ulteriore approfondimento diagnostico è in programma analisi molecolare del gene GPR56 ed array-CGH.



13:30 – 14:30 Pausa Pranzo

13:30 – 14:30 Commissione per la Chirurgia dell'Epilessia
*Aula ex Neurochirurgia, 5° piano, Clinica Neurologica
(Viale dell'Università 30)*

13:30 – 14:30 Riunione Studio Osservazionale EpiNIF
*Auletta 3° piano, Istituto Medicina Legale
(Viale Regina Elena, 336)*

AULA MAGNA

14:30 – 15:15

Lettura Magistrale

Un momento clinico entusiasmante: tra sindromi, malattie e genetica

Prof. Carlo Alberto Tassinari

AULA MAGNA

15:15 – 16.50

Genetica delle Epilessie

(Coordinatori: R. Michelucci – N. Specchio)

15:15

Sorelle con epilessia ad esordio precoce e mutazione del gene Protocaderina (PCDH 19)

*D. Cosentini, P. Costa, M. Carrozzi, A. Fabretto, A. Terracciano, N. Specchio
(Trieste, Roma)*

15:33

Epilessia focale in paziente con 18q- (18q22.2-22.3). Una sindrome elettroclinica?

*M. Pezzella, M.M. Mancardi, G. Prato, A. Ferrari, F. Zara, M.G. Baglietto, P. Striano
(Genova)*

15:51

Epilessia mioclonica e ritardo cognitivo in paziente con duplicazione sul cromosoma 9

*G. Prato, M.M. Mancardi, M.S. Vari, P. Striano, M. Pezzella, F. Zara, M.G. Baglietto
(Genova)*

16:09

Epilessia con crisi riflesse e sindrome malformativa. Un caso di difficile inquadramento diagnostico

*C. Leta, F. Bisulli, L. Licchetta, I. Naldi, M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, L. Di Vito,
F. Pittau, P. Tinuper (Bologna)*

16:27

Epilessia con crisi focali farmacoresistenti ad esordio nel primo anno di vita: epicrisi del percorso diagnostico

*I. De Giorgi, F. Ragona, E. Freri, S. Binelli, S. Franceschetti, A. Terracciano,
T. Granata (Milano, Roma)*

Sorelle con epilessia ad esordio precoce e mutazione del gene Protocaderina (PCDH 19)

D. Cosentini¹, P. Costa¹, M. Carrozzi¹, A. Fabretto², A. Terracciano³, N. Specchio³

SCO di Neuropsichiatria Infantile e Neurologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste¹; SCO di Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste²; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma³

Descriviamo due sorelle affette entrambe da epilessia esordita nei primi due anni di vita con crisi focali a grappolo prevalentemente in concomitanza di episodi febbrili. Entrambe le sorelle hanno, anche se di grado diverso, difficoltà cognitive e di apprendimento scolastico. In entrambe le sorelle è stata dimostrata una mutazione nel gene della protocaderina; il padre, sano, ha la mutazione del gene.

Sara e Gaia sono uniche figlie di genitori sani, non consanguinei, con familiarità negativa per epilessia.

Caso 1 Sara, primogenita, ha esordito a 18 mesi con crisi pluriquotidiane focali, temporali sinistre, in corso di febbre, all'interno di un quadro simili encefalitico. In terapia con fenobarbital e carbamazepina, non si ripetono crisi fino ai 23 mesi; successivamente la bambina continua a presentare crisi epilettiche parziali in cluster sia con che in assenza di febbre, con frequenza pluriannuale fino all'età di 5 anni. L'inserimento in terapia della lamotrigina ha determinato un peggioramento del quadro clinico. L'associazione carbamazepina e clobazam è stata seguita da una remissione completa delle crisi per 10 anni. A tre mesi dalla sospensione del clobazam (agosto 2011) la ragazza ha presentato una crisi isolata in sonno. All'epilessia si associa un livello cognitivo disomogeneo (WISC-R Q.I. tot. 83; Rv. 95; Rp. 76) e difficoltà di coordinazione motoria. Si rilevano inoltre difficoltà nell'ambito delle competenze di pianificazione e organizzazione spaziale soprattutto in compiti astratti. TAC e RMN encefalo sono normali. Analisi molecolare gene PCDH19: cambio nucleotidico c.136G>C(p.ala46Pro) in eterozigosi.

Caso 2 Gaia, secondogenita. Esordio dell'epilessia a 12 mesi, con crisi parziali in grappolo. In terapia con carbamazepina nel corso dei successivi tre anni le crisi si ripetono in grappoli che accompagnano quasi tutti gli episodi infettivi con febbre anche bassa. Il clobazam associato a carbamazepina, determina il passaggio da grappoli di crisi a crisi isolate. Con il levetiracetam in aggiunta alla carbamazepina e al clobazam si osserva la scomparsa degli episodi critici. All'epilessia si associano un disturbo del linguaggio, un disturbo specifico di apprendimento ed atipie comportamentali. La bambina frequenta la scuola con un insegnante di sostegno. TAC e RMN dell'encefalo: normali. SCN1A negativo. Analisi molecolare gene PCDH19: cambio nucleotidico c.136G>C(p.ala46Pro) in eterozigosi.

Il fenotipo clinico delle due sorelle, per l'espressione e l'andamento dell'epilessia e per l'associazione con difficoltà cognitive nel caso 1, difficoltà cognitive e disturbi comportamentali nel caso 2, richiama quanto descritto nelle mutazioni di PCDH19. La mutazione è stata trovata in entrambe le sorelle. L'analisi della mutazione nel padre delle due ragazze ha dato esito positivo, permettendo di identificare il padre responsabile della trasmissione del gene mutato.

I casi da noi descritti sono di interesse per il lungo follow-up (17 anni) e per la differente espressione fenotipica. Le due sorelle presentano infatti differenti quadri clinici: la sorella maggiore ha un esordio brusco con crisi epilettiche subentranti e febbre, nell'ambito di un quadro simil-encefalitico, mentre la sorella più piccola, sia per gli aspetti clinici che per quelli EEG, presenta un quadro Dravet-like.

Epilessia focale in paziente con 18q- (18q22.2-22.3). Una sindrome elettroclinica?

M. Pezzella, M.M. Mancardi, G. Prato, A. Ferrari, F. Zara, M.G. Baglietto, P. Striano

Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini e Centro Epilessia, Ospedale S. Martino, Genova

L'epilessia è frequentemente riportata tra le caratteristiche cliniche dei pazienti con riarrangiamenti cromosomici (Schinzel A, 2001), ed è stata descritta anche in pazienti con 18q-, con una frequenza che varia dal 10 al 31% (Strathdee G, 2005). Le caratteristiche elettrocliniche di questo gruppo di pazienti rimangono, tuttavia, limitata a descrizioni aneddotiche.

Caso clinico: paziente di nove anni, nata dopo gravidanza normodecorsa, parametri auxologici nella norma. Anamnesi familiare positiva per cardiopatie dal lato paterno. Ritardo psicomotorio (deambulazione a 19 mesi, prime parole a 12 mesi con successivo blocco del linguaggio), prime crisi esordite all'età di 36 mesi, di tipo parziale motorio con incostante secondaria generalizzazione, prevalenti in sonno e a frequenza mensile. A 6 anni diagnosticato un DIA tipo trattato chirurgicamente. All'esame neurologico, impaccio motorio, non segni di lato, dismorfismi (scafocefalia, retrognazia, diastasi degli incisivi, tag preauricolare dx, attaccatura bassa delle orecchie), eloquio poco fluente; QI 65 (Stanford-Binet), i RM encefalo e cariotipo nella norma. Il CGH-array rileva delezione interstiziale del braccio lungo del cromosoma 18 (18q22.2-22.3), ereditata alla madre non affetta. EEG con anomalie multifocali, prevalenti in sede centrale e posteriore biemisferica, accentuate dal sonno nel contesto di disregolazione diffusa dell'aec'. Attualmente le crisi sono ben controllate da monoterapia con carbamazepina.

I pazienti con 18q- presentano un fenotipo clinico eterogeneo. e i dati su una correlazione tra le dimensioni della delezione/sede del breakpoint e severità del quadro clinico/epilettologico sono, tuttora, inconcludenti (Kline AD, 1993, Feenstra I, 2007). Sebbene si tratti soprattutto di crisi focali, ad esordio in età scolare, ben controllate dalla terapia (Grosso S, 2005), il quadro elettroclinico è molto eterogeneo, e discutiamo, alla luce dei dati già riportati in letteratura, la possibilità di un'eventuale specifica 'sindrome elettroclinica del 18q-', distinta dalle altre forme di epilessia associate ad altre cromosomopatie riportate in letteratura.

Epilessia mioclonica e ritardo cognitivo in paziente con duplicazione sul cromosoma 9

G. Prato, M.M. Mancardi, M.S. Vari, P. Striano, M. Pezzella, F. Zara, M.G. Baglietto

Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile, U.O. Neuropsichiatria Infantile. Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini, Genova

Descriviamo il caso di una paziente di 10 aa che presenta epilessia mioclonica, ritardo cognitivo ed una duplicazione sul cromosoma 9 riscontrata ai micro-ARRAY. E' presente familiarità per ritardo cognitivo ed anomalie EEG: un fratello di 3 aa ed una sorella di 7 aa che presenta, inoltre, episodi critici focali.

Paziente studiata tramite registrazioni EEG critiche e intercritiche, video-EEG, neuroimaging, indagini psicometriche, cariotipo e micro-ARRAY.

Esordio dell'epilessia all'età di 3 aa con crisi miocloniche (video-EEG); successivamente comparsa di anomalie multifocali attivate in sonno e persistenza di crisi miocloniche al risveglio, resistenti alla terapia farmacologica (VPA, CLB, CZP e LEV). Alla valutazione psicometrica è stato evidenziato un ritardo cognitivo di grado grave. Le neuroimmagini risultano negative.

E' stata riscontrata ai micro-ARRAY duplicazione 9q34.3qter (cariotipo femminile normale); la regione interessata dalla duplicazione contiene il gene CACNA1B.

La sorella di 7 aa ha presentato un unico episodio critico focale all'età di 6 aa; erano già note le anomalie EEG bilaterali attivate in sonno riscontrate nel corso degli accertamenti effettuati per ritardo psicomotorio. TC negativa. Riscontro ai micro-ARRAY di duplicazione 9q34.3qter e delezione 3p21.1 (la regione interessata contiene il gene CACNA2D3).

Il fratello di 3 aa presenta anomalie parossistiche generalizzate di grado lieve, ritardo cognitivo meno severo delle sorelle e ad oggi non ha mai presentato crisi. Riscontro ai micro-ARRAY di delezione 3p21.1.

E' stata estesa l'analisi molecolare dei micro-ARRAY anche ai genitori:

- madre: portatrice della delezione 3p21.1;
- padre: portatore della duplicazione 9q34.3qter.

Si discute la l'eterogeneità fenotipica dei tre fratelli e la complessa distribuzione delle anomalie citogenetiche all'interno del nucleo familiare, nell'ipotesi tutta da dimostrare di un loro reale ruolo patogenetico.

Epilessia con crisi riflesse e sindrome malformativa. Un caso di difficile inquadramento diagnostico

C. Leta, F. Bisulli, L. Licchetta, I. Naldi, M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, L. Di Vito, F. Pittau, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Descriviamo il caso di un paziente che presenta una epilessia con crisi parziali riflesse e Sindrome malformativa complessa di difficile inquadramento diagnostico.

Paziente di 37 anni. Familiarità per criptorchidismo e ipospadia (2 fratelli, 2 cugini paterni, nonno materno) e per ipertiroidismo (padre, 3 zie paterne). Nato da parto distocico. Ritardo nello sviluppo psicomotorio. Scolarità: Laurea in Economia. Attualmente lavora come impiegato.

All'età di 16 anni compaiono episodi critici caratterizzati da una sensazione di "tremolio" alla bocca seguita da impossibilità a parlare, deglutire con perdita di saliva dalla bocca e muovere la lingua, senza perdita di coscienza, della durata di 10-20 secondi. Talora gli episodi sono seguiti da plegia all'AS dx. In una sola occasione si è verificata secondaria generalizzazione. La frequenza è plurisettimanale. Le crisi sono frequentemente scatenate da rumori improvvisi e dalla stimolazione del capo (asciugacapelli, shampoo). L'epilessia è farmacoresistente (numerosi farmaci provati: GVG, PB, LTG, GBP, CBZ, TGB, LEV, TMP, VPA, ZNG).

All'esame obiettivo si rilevano: dismorfismi multipli (brachicefalia, capelli sottili con basso impianto posteriore, ipoplasia elice e ipertrofia antielice, diastema dentale superiore, palato ogivale, aracnodattilia), piedi torti con alluce valgo a dx, ginocchio sn valgo, ipospadia. Disartria con aprassia oro-bucco-linguale; lieve ipostenia mm masticatori; ipotonia e ipotrofia distale ai quattro arti, prevalenti agli AAIL, ipostenia distale AAIL; ROT vivaci ai 4 arti. RMN: schizencefalia bilaterale con associata pachigia a livello cerebrale e siringomielia da T9 a L1 a livello midollare. Gli esami bioumorali sono tutti nella norma eccetto per un aumento di: progesterone (2,19 ng/ml; vn 0-0,40), estradiolo (218 pg/ml; vn 10-35), triiodotironina (4,4 ng/ml; vn 0,6-2) e gamma GT (79 U/L; vn 1-30). FSH, LH, TSH, cortisolo, aldosterone sono risultati nella norma. La biopsia muscolare è risultata nella norma così come la prova da sforzo con acido lattico. L'EMG mostra segni neurogeni e segni di denervazione acuta nei mm degli AAIL (anno 1995) con normali condizioni dei mm AASS.

Dal punto di vista elettroencefalografico non si rilevano anomalie epilettiformi nell'intercritico. L'EEG critico (durante una crisi scatenata dall'uso del fohn) mostra attività theta ritmico diffuso più organizzato sull'emisfero di destra.

Sono stati eseguiti diversi accertamenti genetici: cariotipo; ricerca del gene AR tipico della Sd di Kennedy; ricerca della duplicazione 17p (nel sospetto di malattia di Charcot-Marie-Tooth) risultati tutti nella norma. Il CGH array ha evidenziato una microduplicazione del braccio corto del cromosoma 16 nella banda 16p13.1 estesa circa 1,9 Mb, a segregazione materna.

Questo complesso quadro (dismorfismi, alterazioni RMN, disturbi del linguaggio, epilessia riflessa) può essere sostenuto dalla microduplicazione del braccio corto del cromosoma 16? Possiamo considerare concluso l'iter diagnostico o dobbiamo procedere con ulteriori indagini eziologiche?

Epilessia con crisi focali farmaco-resistenti ad esordio nel primo anno di vita: epicrisi del percorso diagnostico

I. De Giorgi^o, F. Ragona^o, E. Freri^o, S. Binelli^{}, S. Franceschetti^{*}, A. Terraciano[^], T. Granata^o*

^oDipartimento di neuroscienze pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano

^{*} Unità operativa di neurofisiologia clinica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano

[^] Laboratorio di Genetica Molecolare, Ospedale Bambino Gesù' - Roma

Revisione critica del percorso diagnostico effettuato in una paziente con epilessia ad esordio nel primo anno di vita con crisi focali e ritardo psicomotorio.

Revisione della storia clinica ed elettroencefalografica, con particolare attenzione alle modalità di presentazione ed occorrenza delle crisi, alle caratteristiche elettroencefalografiche e alla loro evoluzione nel tempo. Revisione delle indagini eseguite e analisi critica dell'iter diagnostico intrapreso.

La paziente è una bambina di 2 anni, con familiarità negativa per epilessia e convulsioni febbrili, nata a termine da parto eutocico indotto per oligoidramnios. Non sofferenza perinatale. Sviluppo psicomotorio e del linguaggio nella norma nel primo anno di vita. Dopo l'esordio delle crisi si è assistito a un rallentamento delle acquisizioni cognitive, con particolare compromissione del linguaggio espressivo.

L'epilessia è esordita a 8 mesi in benessere con crisi focali quotidiane, sia in veglia che in sonno, caratterizzate da deviazione dello sguardo verso destra, arresto e ipertono in estensione degli arti di sinistra, di breve durata, a risoluzione spontanea. Veniva introdotto Acido Valproico con beneficio transitorio (non crisi per 3 mesi).

Nei mesi successivi l'epilessia ha avuto un andamento "intermittente": periodi di alta frequenza critica con crisi pluriquotidiane si alternavano a periodi liberi di alcuni mesi, nonostante i diversi trattamenti impiegati. Le crisi erano caratterizzate da lenta deviazione del capo a destra, stiramento della rima orale con sguardo spaventato ed ipertono in estensione asimmetrica dei 4 arti.

All'età di 21 mesi, si è manifestato uno stato di male non convulsivo interrotto, dopo diversi tentativi terapeutici, da carico di Dintoina endovena. Da allora la bambina è libera da crisi, e si è assistito a un miglioramento dal punto di vista psicomotorio. Attualmente l'obiettività neurologica è nella norma salvo lieve ritardo di sviluppo con maggiore compromissione del linguaggio espressivo.

L' EEG in veglia e sonno all'esordio delle crisi (8 mesi) era normale; i tracciati successivi sono stati caratterizzati da una scarsa organizzazione sia in veglia che in sonno e da anomalie epilettiformi in sede fronto temporale destra, tendenti alla diffusione, e anomalie lente sulle regioni fronto temporali dei due emisferi.

Dal punto di vista diagnostico la presenza di crisi monomorfe ed un tracciato EEG con anomalie focali in sede frontale anteriore destra, aveva indotto a considerare la possibilità di un quadro mal formativo cerebrale (le tre RM encefalo eseguite sono risultate nella norma). Per l'esordio precoce di crisi focali farmaco-resistenti con un arresto dello sviluppo psicomotorio è stato anche effettuato uno screening iniziale nell'ambito di encefalopatie progressive.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

La valutazione della storia clinica ed in particolare l'occorrenza delle crisi recidivanti in grappoli con caratteristiche semeiologiche peculiari (espressione di paura e pianto) ci ha indotti a considerare la possibilità di un encefalopatia congenita correlata a mutazione del gene PCDH19. La paziente è risultata portatrice di una nuova mutazione del gene PCDH19.

Alla luce della diagnosi viene discusso l'iter diagnostico, le diagnosi differenziali considerate e gli elementi peculiari che hanno portato alla diagnosi.

AULA MAGNA

- 16.50 – 19:40** **Controversie in Epilettologia – età evolutiva**
(Coordinatori: *R. Cusmai – P. Veggiotti*)
- 16:50 **Epilessia parziale idiopatica dell'infanzia ad esordio precoce e a semeiologia atipica: descrizione di un caso**
C. Ciampa, M. Pezzella, A. Coppola, P. Striano, S. Striano (Napoli, Genova)
- 17:08 **Stato di male epilettico super-refrattario in paziente con Sindrome Noonan-Like: descrizione di un caso clinico**
C. Davico, F. Torta, R. Vittorini, E. Rainò, F. Ricci, P. Vigliano, P. Dassi, G. Capizzi (Torino)
- 17:26 **Encefalopatia farmacoresistente associata a disturbo pervasivo dello sviluppo ed alterazioni della sostanza bianca**
M.S. Vari, V. Carelli, F. Aiello, G. Prato, M.M. Mancardi, P. Striano, M. Pezzella, M.G. Baglietto (Genova)
- 17:44 **Epilessia parziale farmacoresistente in soggetto con ectasia ventricolare dx e malformazione artero-venosa (MAV) cerebrale sn**
M. Condò, A. Posar, A. Parmeggiani (Bologna)
- 18:02 **Encefalite limbica in un adolescente: quale etiologia?**
L. Mumoli, A. Labate, M. Sturniolo, G. Palamara, M. Pantusa, A. Fratto, A. Gambardella (Catanzaro, Cosenza)
- 18:20 **Episodi critici di difficile inquadramento diagnostico in adolescente: Crisi epilettiche o psicogene?**
E. Losito, G. Olivieri, I. Contaldo, C. Palermo, D. Chieffo, MC. Stefanini, Ch. Dravet, F. Guzzetta, D. Battaglia (Roma)
- 18:38 **Famiglia con ritardo mentale, disturbi parossistici del movimento, epilessia: quale diagnosi?**
V. Cianci, S. Gasparini, C.G. Leonardi, M. Bellavia, A. Latella, A. Gambardella, A. Labate, G. Annesi, P. Tarantino, A. Prestandrea, E. Ferlazzo, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro, Cosenza)
- 18:56 **Epilessia mioclonica e ritardo psicomotorio. Quale eziologia?**
I. Naldi, F. Bisulli, E. Pasini, C. Leta, M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, P. Tinuper (Bologna)
- 19:14 **Epilessia ed Emicrania. I sintomi autonomici critici nel bambino**
C. Zanus, C. Paola, M. Roello, M. Carrozzi (Trieste)

Epilessia parziale idiopatica dell'infanzia ad esordio precoce e a semeiologia atipica: descrizione di un caso

C. Ciampa¹, M. Pezzella², A. Coppola¹, P. Striano², S. Striano¹

¹Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

²Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto 'G. Gaslini', Genova

Le epilessie parziali idiopatiche dell'infanzia rappresentano le forme di epilessia infantile più frequenti. Attualmente sono riconosciute in questo gruppo 3 sindromi: l'epilessia rolandica (o BCECTS), l'epilessia occipitale benigna dell'infanzia ad esordio precoce (tipo Panayiotopoulos) e l'epilessia occipitale benigna dell'infanzia ad esordio tardivo (tipo Gastaut). Altre forme *sub-iudice* sono: l'epilessia parziale benigna dell'infanzia con sintomi affettivi, l'epilessia parziale benigna dell'infanzia con punte parietali evocate e potenziali evocati somato-sensitivi giganti, l'epilessia parziale benigna dell'infanzia con punte al vertice. La possibilità di un decorso atipico è un'eventualità ben nota in letteratura, in particolare per la BCECTS. Queste "varianti" atipiche sono caratterizzate da un esordio particolarmente precoce associato a spiccata severità e farmacoresistenza e si accompagnano ad importanti deficit neuropsicologici. Viene riportato un caso di epilessia parziale ad esordio precoce e semeiologia clinica atipica.

Case report: ♀ 5 anni, nata a termine da cesareo. SPM normale ad eccezione dell'alterata acquisizione del linguaggio. All'età di 2 aa e ½ comparsa, in veglia, di crisi caratterizzate da fissità dello sguardo, mioclonie palpebrali e scialorrea della durata di alcuni minuti, seguiti, talora da disfasia post-critica. Ha, quindi, effettuato terapia con VPA continuando a presentare mioclonie palpebrali, tra l'altro misconosciute fino alla comparsa di 2 episodi di stato di male caratterizzati da continue e persistenti mioclonie palpebrali sfociate, in un'occasione, in una crisi di grande male. All'EEG si evidenziava un focolaio epilettogeno in sede temporale sinistra in veglia e uno stato di male elettrico in sonno con massimo sotto gli elettrodi T3 e T5. In politerapia con VPA+LEV non ha più presentato crisi ma ha continuato a presentare un EEG molto ricco di anomalie. La RM è normale. A 4aa comparsa anche di un focolaio epilettogeno occipitale destro. Ai test neuropsicologici evidenza di povertà semantico-lessicale e deficit di esecuzione delle prassie bucco-linguali. Alla luce del quadro EEG e data la persistenza dei disturbi del linguaggio nonostante l'assenza di crisi la paziente è stata sottoposta ad un ciclo di ACTH con parziale miglioramento delle alterazioni del linguaggio e progressivo miglioramento dell'EEG in sonno con scomparsa dell'ESES ma con persistenza di uno spiking continuo sotto T6 ed in maniera asincrona sotto T4 e O2.

Il caso descritto non è inquadrabile in nessuna delle forme di epilessia parziale benigna dell'infanzia. In particolare possiamo affermare che questo caso rientra sicuramente in una forma atipica di epilessia parziale idiopatica dell'infanzia ma senza la possibilità di un chiaro inquadramento clinico. Infine, dall'osservazione del decorso clinico della paziente, in particolare dell'andamento del disturbo del linguaggio, si pone l'interrogativo su una possibile correlazione tra precocità della comparsa della sintomatologia critica e disturbo dell'acquisizione del linguaggio.

Stato di male epilettico super-refrattario in paziente con Sindrome Noonan-Like: descrizione di un caso clinico

**C. Davico, *F. Torta, *R. Vittorini, *E. Rainò, *F. Ricci, °P. Vigliano, °P. Dassi, §G. Capizzi*

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

°Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Martini, Torino

Descrizione dell'evoluzione clinica di uno stato di male super refrattario in una paziente con Sindrome di Noonan Like.

Si descrive il caso clinico: la paziente è nata alla 37 settimana, da TC d'urgenza per mancata progressione, APGAR 6/9. In un quadro di ritardo globale neuropsicomotorio, a 6m compaiono spasmi infantili. Si riscontrano dismorfismi multipli del capo e del volto con turricefalia, ipotonia e ipotrofia generalizzata severa, iporeattività con scarso aggancio visivo. Si pone in terapia antiepilettica con PB e ACTH. All'EEG intercritico si evidenziano importanti anomalie irritative focali posteriori destre. Alla RM encefalo si evidenzia un ampliamento degli spazi sub aracnoidei in particolare in sede fronto temporale e un sistema ventricolare lievemente dilatato senza segni di tensione, iposviluppo del corpo calloso con conseguente risalita del III ventricolo, dilatazione delle cisterne della fossa cranica media di entrambi i lati e della regione fronto parietale. La sintomatologia critica va in remissione in un mese, rimane in terapia con PB. In base al fenotipo clinico si pone diagnosi di Sindrome Noonan Like, confermata con riscontro di mutazione missenso del gene BRAF. A 3,5 anni ripresa dell'epilessia con crisi generalizzate per cui viene introdotto (in aggiunta al PB) VPA, sostituito per inefficacia da CBZ. Dopo 6 mesi dalla sua introduzione, a 4,5 anni, compare stato di male generalizzato ad esordio temporale sinistro, regredito dopo somministrazione di BDZ e PB endovena; è presente multifocalità irritativa a prevalenza temporale sinistra. Da allora persistono crisi epilettiche con semeiologia differente: crisi tipo startle in rapporto a variazioni del livello di vigilanza con ipertono, oculoversione, flessione e abduzione di un arto superiore della durata di pochi secondi; crisi emicloniche con successiva generalizzazione ed evoluzione in stato di male a frequenza mensile. Si inseriscono in terapia nitrazepam poi LTG (sospesa per shock anafilattico). Inserita successivamente lacosamide con transitorio beneficio. A 5 anni ripete RM encefalo: marcata involuzione atrofica del parenchima cerebrale, riduzione volumetrica della sostanza bianca, restante reperto sovrapponibile ai precedenti. All'età di 6 anni, nuovo incremento in frequenza delle crisi con successivo ricovero; si aggiungono desametasone e lorazepam ev. Si inserisce GVG, persistono crisi subentranti, si rende necessaria la somministrazione di MDZ in infusione continua sebbene la bambina abbia momenti di veglia con possibilità di alimentarsi per os. Per peggioramento delle condizioni cliniche, si aggiungono in terapia LEV e ZNS. Le crisi sono focali e subentranti, la bambina è in terapia infusiva con LEV e PB, per os con CBZ, GVG, ZNS (poi sospeso per rash). Le crisi, brevi e ravvicinate, sono caratterizzate da clonie palpebrali occhio sinistro, clonie al braccio destro e alla mano, capo e sguardo deviati a destra, ipertono estensorio arto inferiore destro. All'EEG anomalie irritative continue a predominanza anteriore con crisi registrate. Si trasferisce in rianimazione e si pone in coma farmacologico con tiopentone sodico (TPS) (dosaggi variabili tra 1 e 8 mg/Kg/h). Nei mesi successivi, vengono tentate diverse terapie farmacologiche con scarso beneficio: PHT, MDZ, PB, ketamina, lidocaina, bromuro di K, flebocortid, ZNS, VPA. Dopo due mesi dall'ingresso in rianimazione, si introduce dieta chetogena associata a MDZ, TPS e VPA. Dopo circa un mese graduale sospensione del TPS, poi del VPA per alterazioni coagulative.



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

In terapia con dieta chetogena, MDZ e PHT, si inseriscono IVIG e si assiste ad un progressivo miglioramento clinico ed EEG.

La paziente, a 3 mesi dall'ingresso in rianimazione, ha intervalli liberi da crisi con parziale breve ripresa del contatto, si orienta verso la voce se chiamata ma non esegue ordini semplici; persistono frequentissime crisi subcliniche che rendono tutt'ora necessaria la permanenza in rianimazione.

Encefalopatia farmaco-resistente associata a disturbo pervasivo dello sviluppo ed alterazioni della sostanza bianca

M.S. Vari, V. Carelli, F. Aiello, G. Prato, M.M. Mancardi, P. Striano, M. Pezzella, M.G. Baglietto

Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile, U.O. Neuropsichiatria Infantile. Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini, Genova

Descriviamo il caso di un bambino di 6 anni affetto da encefalopatia epilettica farmaco-resistente, disturbo pervasivo dello sviluppo di tipo NAS e quadro neuradiologico caratterizzato da alterazioni della SB.

Paziente studiato tramite registrazioni EEG critiche e intercritiche, video-EEG, neuroimaging, indagini psicometriche, esami genetici e metabolici.

Sviluppo psicomotorio regolare fino all'esordio delle crisi convulsive, all'età di 30 mesi, quando il paziente ha presentato episodi in veglia caratterizzati da arresto psicomotorio, sguardo fisso, perdita del contatto di breve durata, pluriquotidiani; successivamente, 31 mesi, comparsa di episodi a grappolo, in veglia, caratterizzati da spasmi tonici del cingolo scapolare con caduta del capo; RM encefalo all'età di 34 mesi nella norma; farmaco-resistenza agli AED (VPA, CLB, LMT, LEV, TPM, rufinamide, ETS, CBZ) e alla terapia steroidea (prednisone); all'EEG anomalie parossistiche di grado rilevante fino a configurare un quadro di stato di male elettrico. All'età di 3 anni e 7 mesi diagnosticato un disturbo pervasivo dello sviluppo di tipo NAS; alla RM encefalo riscontro di iperintensità della SB periventricolare posteriore e dei centri semiovali; alla MRS lieve innalzamento picco della colina. Esami metabolici (arisulfatasi A-B, carnitina plasmatica, ceroidolipofuscinosi 1-2, aminoacidemia, aminoaciduria, organicoaciduria, VLCFA) negativi. Esami genetici: all'array-CGH duplicazione 489,1 Kb alla banda q13.3 del cromosoma 15 coinvolgente il gene CHRNA7) presente anche nella madre; cariotipo, gene FRAXA negativi. In corso GLUT1, syntaxina, esoma sul paziente e sui genitori. Esami elettrofisiologici (ABR, PEV, ERG, VCN) nella norma. All'esame obiettivo riscontro di lievi dismorfismi al volto, capelli con vortice alla fronte cow-lick, macropene.

Si discute l'eziopatogenesi complessa in relazione al quadro neuroradiologico e al rapporto genotipo-fenotipo.

Epilessia parziale farmaco-resistente in soggetto con ectasia ventricolare dx e malformazione artero-venosa (MAV) cerebrale sn

M. Condò, A. Posar, A. Parmeggiani

Servizio di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS - Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna e Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Presentiamo il caso di un bambino di 12 anni affetto da epilessia parziale, ritardo mentale lieve e complesso quadro lesionale cerebrale.

Anamnesi familiare non significativa. Alla 27^a settimana di gestazione riscontro ecografico di ventricoloencefalia dx confermata da RM fetale, TC e RM alla nascita. Dall'età di 6 mesi evidenza di emiparesi sn prevalente all'arto sup. Prima crisi in iperpiressia a 12 mesi: nel sonno caratterizzata da occhi sbarrati, versione oculo-cefalica a sn, vomito; durata 3-4'. Dopo un mese riferito episodio analogo in apiressia; l'EEG evidenziava anomalie lente ed irritative posteriori dx. Intrapreso VPA, cui veniva associato a 3 anni CLB, sostituito da TPM a 4 anni per persistenza di crisi in apiressia ad analogo semeiologia con anche clonie dell'arto sup. sn. Da allora progressivo calo di frequenza delle crisi, assenti da giugno 2008 ad agosto 2010. L'EEG evidenziava anomalie dx con diffusione omo e controlaterale soprattutto nel sonno. A 7 anni e ½ ripetuta RM encefalo: dilatazione del ventricolo lat. dx + verosimile MAV in sede rolandica sn, confermata da angiografia (MAV di grado IV: classificazione di Spetzler). Intervento chirurgico ed embolizzazione ritenuti troppo rischiosi; suggerito follow-up annuale di neuroimaging, con quadro sostanzialmente stabile ad oggi. Nell'agosto 2010 in veglia episodio con ipoestesia della mano dx ed ipostenia dell'emisoma dx durato 15'; eseguiti TAC encefalo (invariata) ed eco-color-doppler tronchi sovraortici (nella norma). Dopo circa un mese il paziente presenta ulteriori episodi critici localizzati all'arto sup. dx con analogo semiologia preferenzialmente nel sonno anche di lunga durata (40 minuti) seguiti talora da disartria e ipostenia. L'EEG evidenziava anomalie tipo PO continue in sonno sull'emisfero dx e indipendenti in regione F-C sn. Inserito CZP (+ VPA e TPM) con beneficio, sospeso gradualmente dopo un mese. Da allora crisi a frequenza variabile (anche plurisettimanali) con parestesie alla mano dx, seguite da clonie dell'arto sup. dx e talora contrazioni dei muscoli addominali (durata totale: 30"). EON: emiparesi sn con prevalente compromissione dell'arto sup. L'EEG attuale mostra una asimmetria a scapito dell'emisfero sn in veglia, di quello dx in sonno; anomalie parossistiche focali e diffuse. L'ultima RM encefalo conferma il quadro, evidenziando inoltre depositi emosiderinici presso la parte posteriore del nidus vascolare. Valutazione neuropsicologica: ritardo mentale lieve con QI verbale > QI di performance.

Riteniamo interessante segnalare il caso, documentato anche da video, per il complesso e precoce quadro lesionale cerebrale e l'aspetto elettroencefalografico correlato alle lesioni encefaliche.

Encefalite limbica in un adolescente: quale etiologia?

L. Mumoli¹, A. Labate¹, M. Sturniolo², G. Palamara¹, M. Pantusa¹, A. Fratto¹, A. Gambardella¹⁻²

¹*U.O di Neurologia, Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro*

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

Ragazzo di 13 anni, con familiarità positiva per convulsioni febbrili ed epilessia.

Circa 15 mesi fa, nell'ottobre 2010, alcuni giorni dopo un episodio febbrile (T: 41°C), il paziente sviluppava uno stato di male convulsivo che si risolveva in 48 ore. Nelle settimane successive emergevano episodi, sia in veglia sia in sonno, caratterizzati da una sensazione "strana" di "rumore di sassi" alle orecchie e voci distorte (come se provenissero da lontano) della durata di pochi secondi, seguiva perdita di contatto con l'ambiente circostante, occhi aperti, espressione del viso come se fosse impaurito, deviazione della rima buccale a sinistra della durata di circa 40 secondi, al termine si riprendeva subito. La frequenza era a grappoli pluriquotidiana nonostante svariate combinazioni terapeutiche di farmaci anti-epilettici. Tali episodi potevano spesso essere più prolungati con versione del capo, degli occhi a sinistra, flessione, adduzione e scosse all'arto superiore omolaterale della durata di 1 minuto, con saltuaria secondaria generalizzazione.

Per tale motivo, il paziente veniva ricoverato nel mese di luglio 2011 presso l'U.O. di Neurologia a Catanzaro in terapia con lacosamide e fenitoina. L'EEG intercritico e critico erano a favore di un'origine delle crisi in regione fronto-temporale dx; la RM encefalo ha mostrato un quadro suggestivo di encefalite limbica con iperintensità delle strutture ippocampali >> dx. Veniva eseguita terapia e.v. con immunoglobuline (posologia: 90 gr) e metilprednisolone (posologia 1 gr/die per 5 giorni), con progressiva diminuzione della frequenza ed intensità delle crisi. Nel mese di settembre, ha ripetuto un secondo ciclo e.v. di Ig di cui è difficile stabilirne l'efficacia. Al momento, assume una politerapia con fenobarbitale + fenitoina + topiramato ed è libero da crisi da circa 5 settimane.

Nonostante l'evoluzione positiva delle crisi, si è verificato un peggioramento del quadro di RM con netto incremento dell'iperintensità delle strutture limbiche >>> dx. L'esame di siero e liquor per la ricerca specifica per anticorpi anti-potassio, anticorpi anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-amfifisina, anti-Ma1 e Ma 2, anti-CV2, anti GAD-65, anti-transglutaminasi IgA, anticorpi anti GQ1b IgM e IgG, antifosfolipidi IgG e IgM, IgE, MPO, PR3, anti acido glutammico decarbossilasi, anti-NMDAR, AMPAR, GABA(B), LGI1, Caspr2 è risultata negativa, come anche è risultata normale la ricerca delle catecolamine nelle urine. Tuttavia, la RM mediastino ha evidenziato un'area ovalare in sede paratracheale destra, nella loggia del Barety, di cm 3 x 2.2 x 4.4, che presenta segni di ipermetabolismo alla PET.

Il quadro clinico-strumentale di questo paziente depone a favore di una diagnosi di encefalite limbica. Tale condizione è usualmente non-paraneoplastica quando l'esordio è in adolescenza, tuttavia la peculiarità del quadro clinico-strumentale non consente di escludere questa possibilità nel nostro paziente. Proponiamo il caso alla discussione generale per le controversie diagnostiche.

Episodi critici di difficile inquadramento diagnostico in adolescente: Crisi epilettiche o psicogene?

E. Losito, G. Olivieri, I. Contaldo, C. Palermo, D. Chieffo, MC. Stefanini, Ch. Dravet, F. Guzzetta, D. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, UCSC, Roma

Presentiamo il caso di una paziente di 15 aa, che presenta da circa un anno, prevalentemente in sonno, episodi parossistici di difficile inquadramento diagnostico per la particolare semeiologia elettroclinica. Ci proponiamo di discutere le possibili diagnosi differenziali.

Anamnesi familiare negativa per epilessia e parasonnie, positiva per disturbi psichiatrici (nonna materna). Anamnesi personale negativa. A 14 anni (Ottobre 2010), in pieno benessere, sono esorditi episodi parossistici a carattere progressivamente ingravescente per frequenza ed intensità. All'esordio erano caratterizzati da intensa salivazione e sensazione di "essere come in un sogno", brevissima durata, con risoluzione spontanea e frequenza irregolare, da pluriquotidiana a mensile. Dopo alcuni mesi si sono associati ulteriori e sequenziali sintomi: dispnea, automatismi motori complessi, raramente finalistici, talvolta stereotipati (si porta le mani allo stomaco, sistema le coperte, etc.), progressiva compromissione di coscienza (parziale sino a totale), spesso associati a perdita di urine. Tali episodi insorgono generalmente in sonno, spesso in clusters, raramente in veglia, durata di 1-3 minuti; la frequenza è divenuta plurisettimanale/pluriquotidiana. Sono stati eseguiti 2 RM encefalo (a 1,5T e a 3T) e numerosi EEG intercritici in veglia ed in sonno, esami tutti risultati nella norma. Registrati diversi episodi critici con VIDEO-EEG che non evidenziano un chiaro correlato epilettiforme. La valutazione psichiatrica non ha evidenziato tratti patologici della personalità. L'inserimento della CBZ e i successivi aumenti di posologia hanno determinato una drastica riduzione degli episodi critici, con periodi liberi di 2-3 settimane. Durata del follow-up dall'inserimento della carbamazepina: 5 mesi.

Gli episodi presentati dalla nostra paziente, per la particolare semeiologia pongono un problema di inquadramento diagnostico con conseguenti decisioni terapeutiche. Saranno discusse le possibili diagnosi differenziali che comprendono: episodi critici di natura epilettica, episodi critici di natura psicogena, e parasonnie. In particolare, verrà analizzato il loro possibile inquadramento come episodi critici a semeiologia "fronto- limbica" da "central pattern generator".

Famiglia con ritardo mentale, disturbi parossistici del movimento, epilessia: quale diagnosi?

V. Cianci,¹ S. Gasparini,^{1,2} C.G. Leonardi,^{1,2} M. Bellavia,^{1,2} A. Latella,¹ A. Gambardella,^{2,3} A. Labate,² G. Annesi,³ P. Tarantino,³ A. Prestandrea,¹ E. Ferlazzo,^{1,2} U. Aguglia^{1,2}

¹*Centro Regionale Epilessie, Presidio Riuniti, A.O. Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria*

²*Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

³*CNR Piano Lago-Mangone, Cosenza*

Descriviamo una famiglia con ritardo mentale, epilessia e disturbi parossistici del movimento, di difficile inquadramento diagnostico.

Il probando è giunto alla nostra osservazione all'età di 15 anni. Riferita sofferenza iposso-ischemica alla nascita. Ritardo dello sviluppo psicomotorio evidente sin dai primi mesi di vita. A 6 mesi esordio di episodi di durata variabile da minuti a ore, caratterizzati da rallentamento psicomotorio, ipotonia generalizzata, sonnolenza. Tali episodi persistono tutt'oggi a frequenza pluriquotidiana, sono associati a normali valori di glicemia ma si risolvono in seguito ad assunzione di bevande zuccherate o dopo i pasti. Dall'età di 14 anni, durante tali episodi, presenta brevi e ripetute cadute del capo associate ad abduzione degli arti superiori. In corrispondenza di tali episodi, l'EEG mostra PO e PPO diffuse. Il trattamento con lamotrigina e topiramato è risultato inefficace. Dai 15 anni presenta movimenti coreo-atetosici ad entrambi gli arti inferiori, che insorgono dopo lunghe camminate o esercizi prolungati al tapis roulant, e si risolvono col riposo dopo 1-2 ore. L'esame obiettivo evidenzia microcefalia e impianto basso dei padiglioni auricolari. L'esame neurologico mostra tetraparesi spastica ed atassia cerebellare. L'esame neuropsicologico evidenzia ritardo mentale grave. La RM encefalo mostra sfumata alterazione di segnale della sostanza bianca periventricolare posteriore come da sofferenza perinatale. Lo screening metabolico (dosaggio aminoacidi plasmatici, acido lattico, acidi organici urinari, disturbi ciclo dell'urea) è risultato nella norma. L'esame del liquor ha evidenziato glicorrachia 40 mg/dl con glicemia 90 mg/dl (CSF/sangue ratio: 0,44; v.n.>0,55). La ricerca di mutazioni del gene Glut-1 (SCL2A1) è risultata positiva (R333W). Il paziente è in attesa di iniziare dieta chetogena.

Il padre è giunto alla nostra osservazione su richiesta dopo la diagnosi di encefalopatia da carenza di Glut-1 posta al figlio. Non vengono riferite chiare crisi epilettiche. Riferisce dall'epoca adolescenziale improvvisi movimenti coreo-atetosici ai 4 arti, che insorgono dopo sforzi prolungati, della durata di ~1 ora. L'esame obiettivo evidenzia microcefalia, padiglioni auricolari grandi con impianto basso. L'esame neurologico mostra atassia cerebellare. L'analisi molecolare del gene Glut-1 ha mostrato la stessa mutazione del figlio.

La sindrome da carenza di Glut-1 è una rara condizione causata da trasporto inadeguato di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica. Lo spettro fenotipico di tale condizione è molto vasto. L'epilessia può insorgere in epoche della vita differenti, essere focale o generalizzata, e variare da lieve a intrattabile, con crisi frequentemente scatenate dal digiuno. Il disturbo del movimento è complesso e include discinesia parossistica indotta dall'esercizio ed atassia. L'epilessia e il disturbo del movimento possono essere presenti in combinazione (come nel probando) o isolatamente (nel padre). Il ritardo mentale, se presente, può variare dal lieve a grave. Per tali ragioni la diagnosi, che spesso richiede intuito clinico, viene posta in ritardo con conseguenze potenzialmente rilevanti per i pazienti che rispondono favorevolmente alla dieta chetogena. Sino ad oggi, solo poche famiglie con sindrome da carenza di Glut-1 sono state descritte in letteratura. La spiccata variabilità fenotipica descritta nella nostra ed in altre famiglie è probabilmente dovuta alla presenza di geni modificatori.

Roma, 26-27 Gennaio 2012

Epilessia mioclonica e ritardo psicomotorio. Quale eziologia?

I. Naldi, F. Bisulli, E. Pasini, C. Leta, M. Broli, B. Mostacci, C. Stipa, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Presentiamo il caso di un paziente con un quadro di epilessia mioclonica e ritardo psicomotorio.

Paziente di 14 anni, con familiarità per crisi febbrili (sia nella madre che nel padre) e ritardo cognitivo moderato (madre).

A otto mesi il paziente ha presentato la prima crisi convulsiva in apiressia seguita da un secondo episodio all'età di un anno. A due anni, per il persistere degli episodi convulsivi ha iniziato terapia antiepilettica con fenobarbitale successivamente sostituito con carbamazepina. La terapia antiepilettica non ha portato ad un controllo completo delle crisi che hanno continuato a presentarsi con frequenza pluriannuale. A 11 anni inizia acido valproico in associazione con levitiracetam. A 12 anni compaiono episodi diurni, di durata e frequenza imprecisata, caratterizzati da "scosse" agli arti superiori e caduta del capo in avanti senza compromissione della coscienza.

A 13 anni il paziente presenta mioclonie pressoché continue al volto e agli arti superiori associate ad un marcato aumento delle anomalie epilettiformi e ad un rallentamento ideomotorio. La conseguente sostituzione dell'acido valproico con lamotrigina si è associata ad un netto miglioramento del quadro clinico e neurofisiologico. Da circa un anno il paziente è libero da crisi.

Al momento della nostra osservazione il paziente presentava dismorfismi facciali, disartria, movimenti saccadici lenti, ipotonia muscolare, disdiadocinesia, mioclonie posturali e a riposo agli AASS (prevalenti ad destra e in sede distale) sia spontanee che evocate dallo stimolo tattile, ROT deboli ai 4 arti, stazione eretta possibile su base leggermente allargata. Strie rubre agli AASS e all'addome. Ritardo cognitivo di grado moderato confermato dai test neuropsicologici.

Dal punto di vista EEG è evidente un'attività theta subcontinua sulle regioni temporali dell'emisfero di sinistra. Durante il sonno si evidenziano anomalie epilettiformi con aspetto generalizzato e più raramente focalizzate sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra. Le anomalie possono associarsi a mioclonie sull'orbicolare della bocca di destra e in qualche occasione sul nucale e flessore estensore di destra. Sono presenti anche mioclonie non associate ad un chiaro correlato corticale.

TAC e RMN sono risultate nella norma.

Sono stati eseguiti: ricerca dell'X fragile, mutazioni SCN1A, Sd. Prader-Willi e Sd di Angelman, screening per Celiachia, il dosaggio dell'acido lattico da sforzo e la biopsia di muscolo e cute risultate negative così come lo studio del CGH array. Sono invece risultati alterati il dosaggio palmitoil-solfato e delle aldolasi.

Il caso risulta di difficile inquadramento nosografico. Lo proponiamo per avere suggerimenti sulla possibile eziologia ed indicazioni su come proseguire l'iter diagnostico.

Epilessia ed Eemicrania. I sintomi autonomici critici nel bambino

C. Zanus, C. Paola, M. Roello, M. Carrozzi

SCO di Neuropsichiatria Infantile e Neurologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Epilessia ed emicrania sono due disturbi neurologici a carattere episodico di tipo cronico. Sebbene la possibile associazione tra epilessia ed emicrania sia da tempo discussa in letteratura, la relazione tra i due disturbi non è attualmente chiarita. Con il presente caso clinico portiamo alla discussione la problematica relativa alle diverse modalità di associazione tra emicrania ed epilessia e alla diagnosi differenziale tra i due disturbi.

A. è un bambino di 9 anni che soffre di cefalea da circa un anno, con frequenza di circa un episodio ogni due mesi; giunge alla nostra attenzione per sospetti episodi critici. L'anamnesi fisiologica, patologica remota e familiare sono negative. In occasione degli ultimi tre episodi di cefalea, i genitori hanno notato, a distanza di tempo variabile dall'inizio del mal di testa, la comparsa di pallore e scialorrea; in questa fase il bambino appariva rallentato e "confuso" nel rispondere alle domande. Tali sintomi duravano circa dieci minuti, seguiva un sonno e poi un risveglio in pieno benessere.

Il bambino presenta poi un quarto episodio in cui, dopo la fase di scialorrea e alterazione del contatto (che dura circa 20 minuti), si manifestano un irrigidimento generalizzato ai quattro arti, deviazione del capo a destra e dello sguardo verso l'alto. L'episodio viene interrotto dalla somministrazione di diazepam per via rettale.

L'EEG eseguito qualche ora dopo l'ultimo episodio documenta attività lenta posteriore a sinistra. Durante un successivo EEG il bambino lamenta una lieve cefalea pulsante in sede frontale, e si addormenta; la registrazione conferma l'asimmetria di organizzazione, evidenzia sporadiche anomalie parossistiche sulle aree centrali bilaterali e del vertice, si registra una breve crisi il cui unico segno clinico è la tachicardia. Gli esami ematici di routine, la TC e la RMN sono normali. Si inizia la terapia con topiramato. Attualmente, a circa tre mesi dall'inizio della terapia (alla posologia di circa 2 mg/kg/die), il bambino sta bene, non vengono riferiti episodi critici né cefalea.

Le caratteristiche dei sintomi descritti e la loro progressione e durata nel tempo confermano le difficoltà nella definizione delle possibili associazioni tra emicrania ed epilessia e portano alla discussione il possibile inquadramento diagnostico, età-specifico, dei sintomi autonomici come crisi epilettiche e stati autonomici.

Venerdì 27 gennaio

AULA MAGNA

08:30 – 10:55

Controversie in Epilettologia – età adulta (I parte)

(Coordinatori: *A. Magaudda – F. Villani*)

08:30

Un caso di encefalite con anticorpi anti-NMDAR ad esordio 8 anni dopo l'asportazione di teratoma ovarico

L. Mirandola, A. Chiari, G. Monti, G. Giovannini, M. Pugnaghi, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia)

08:48

Epilessia parziale continua espressione di sindrome paraneoplastica: discussione di un caso clinico

S. Siliquini, M. Di Filippo, D. Giannandrea, P. Calabresi, C. Costa (Perugia)

09:06

Stato di male refrattario in un caso di encefalite di sospetta eziologia autoimmunitaria

G. Pontrelli, T. Francavilla, N. Pietrafusa, A. La Neve (Bari)

09:24

Epilessia mioclonica farmacoresistente: inquadramento diagnostico e terapeutico

M. Trivisano, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, M.T. Di Claudio, C. Luisi, F. Bisulli, B. Mostacci, P. Tinuper, L.M. Specchio (Foggia, Bologna)

09:42

Stati di Male ricorrenti come unica manifestazione clinica di Cromosoma 20 ad anello

L. Lapenta, S. Casciato, C. Di Bonaventura, J. Fattouch, A.E. Vaudano, M. Fanella, A. Morano, L. Lombardi, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma)

10:00

Epilessia, cardiopatia aritmogena non strutturale e familiarita' per morte improvvisa: un difetto genetico comune?

T. Francavilla, P. Striano, F. Zara, N. Pietrafusa, G. Pontrelli, A. La Neve (Bari, Genova)

10:18

Prendersi una pausa in un momento critico

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

10:36

Crisi frontali notturne o parossonia?

M. Broli, F. Bisulli, L. Di Vito, C. Leta, L. Licchetta, B. Mostacci, I. Naldi, F. Pittau, C. Stipa, P. Tinuper (Bologna)

10:55 – 11:20

Pausa Caffé

11:20 – 12:15

Controversie in Epilettologia – età adulta (II parte)

(Coordinatori: *A. Magaudda – F. Villani*)

11:20

Sonnolenza incoercibile di tipo narcolettico in due pazienti con possibili crisi temporali sintomatiche

R. Silvestri, I. Aricò, A. Magaudda, A. Laganà, G. Giacobbe, L. Campolo (Messina)

11:38

Crisi sintomatiche acute in ischemia cerebrale?

F. Dainese, A. Tonon, M. Avesani, V. Poloni, F. Paladin (Venezia)

11:56

Distonia parossistica o crisi epilettica?

H. Ausserer, F. Brigo, F. Tezzon (Merano, Verona)

Un caso di encefalite con anticorpi anti-NMDAR ad esordio 8 anni dopo l'asportazione di teratoma ovarico

L. Mirandola, A. Chiari, G. Monti, G. Giovannini, M. Pugnaghi, S. Meletti

** Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Negli ultimi anni è stato riportato un numero crescente di casi di encefaliti associate ad anticorpi anti NMDAR, in prevalenza in giovani donne con tumori ovarici. Lo spettro di manifestazioni cliniche che caratterizzano queste forme è stato in parte delineato, mentre rimangono meno chiare l'evoluzione clinica a lungo termine e l'efficacia dei diversi trattamenti.

Donna di 28 anni. Asportazione di teratoma ovarico all'età di 19 anni. All'età di 27 anni esordio subacuto di alterazioni comportamentali e movimenti involontari di tipo coreico/distonico seguiti dopo alcune settimane da stato di male con crisi parziali motorie all'emisoma destro. Viene ricoverata con registrazione di episodi di diversa natura: crisi parziali motorie, movimenti distonici non-epilettici ed episodi di allucinazioni e delirium. Sulla base degli accertamenti laboratoristici, strumentali e liquorali, viene posta diagnosi di encefalite con anticorpi anti-NMDAR. La paziente viene trattata con ciclo di Ig vena, Fenitoina (prima e.v. e quindi per os) e successiva terapia steroidea di mantenimento. Viene dimessa in sostanziale remissione. Dopo 6 mesi di benessere ripresa dei movimenti involontari culminanti in nuovo grappolo di crisi parziali subentranti questa volta lateralizzate all'emisoma sinistro. A complicanza del quadro clinico insorge una grave psicosi associata a sintomi disautonomici (vomito, ipotensione) seguita da catatonìa e totale mutacismo. L'evoluzione clinica porta la paziente a ritrovarsi allettata, incapace di alimentarsi (con necessità di alimentazione parenterale per oltre 1 mese) con un importante calo ponderale. Tutti gli accertamenti volti ad individuare un tumore risultano negativi. Ex-iuvantibus viene asportato l'ovaio di destra sede del precedente teratoma (istologico negativo). Quindi viene concordato un trattamento immunosoppressivo aggressivo basato su aferesi selettiva in associazione a Rituximab. Con tale terapia la paziente va incontro ad un miglioramento clinico progressivo nell'arco di 40 giorni, che ha permesso la dimissione a domicilio con parziale remissione dei sintomi neurologici e in particolare di quelli psichiatrici.

Il caso presenta i seguenti punti di discussione: 1- esordio della sintomatologia a distanza di diversi anni dalla asportazione di un tumore ovarico. 2- il trattamento off-label con aferesi selettiva (immunoassorbimento selettivo Ig) associata a Rituximab ha portato ad un drammatico miglioramento clinico.

Epilessia parziale continua espressione di sindrome paraneoplastica: discussione di un caso clinico

S. Siliquini, M. Di Filippo, D. Giannandrea, P. Calabresi, C. Costa

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

L'epilessia parziale continua (EPC) è una rara forma di stato di male epilettico focale

che può essere sotteso da diverse patologie tra le quali vascolari, immuno-mediate, metaboliche o neoplastiche. Segnaliamo un caso di encefalopatia paraneoplastica extralimbica multifocale secondaria ad eteroplasia polmonare presentatasi con crisi focali motorie continue.

Caso Clinico: la paziente, di 63 anni, è giunta alla nostra attenzione in merito all'esordio di crisi focali motorie continue in frequenza ed intensità a carico dell'emivolto di sinistra. L'EEG evidenziava anomalie epilettiche focali continue in sede fronto-temporale destra, sintomatiche per crisi focali semplici, ed anomalie epilettiche centro-parietali sinistre. La RM encefalo mostrava in sede frontale dx e parietale sinistra alterazioni di segnale iperintense nelle sequenze a TR lungo con diffusione modicamente aumentata, in assenza di significativo enhancement dopo m.d.c. paramagnetico. L'esame spettroscopico evidenziava, inoltre, riduzione dei valori di NAA associata a presenza di lattato. L'esame liquorale ha mostrato numerose bande oligoclonali IgG, con esame chimico-fisico nella norma. E' stato eseguito, inoltre, screening autoimmunitario ed infettivologico completo, dosaggi di NSE e cromogranina A, antigeni onconeuronali, Ab anti-NMDA e anti-VGKC, tuttora in corso. La TC total body ha evidenziato eteroplasia polmonare parailare con metastasi extracraniche. Lo stato di male parziale non ha risposto alla terapia con benzodiazepine, fenitoina, levetiracetam, oxcarbazepina, acido valproico, effettuata anche in associazione, alle dosi massimali. Nella possibilità di una patogenesi autoimmune paraneoplastica è stata intrapresa terapia steroidea e.v. ad alte dosi e con Ig umane e.v., con lieve miglioramento del quadro elettro-clinico.

Il caso esprime, ancora una volta, l'estrema varietà di presentazione clinica della patologia paraneoplastica (Titulaer et al., 2011) e pone diversi dubbi sulla patogenesi. Si può ipotizzare che le lesioni iperintense visualizzate alle neuroimmagini rappresentino l'espressione del danno neuronale secondario allo stato di male epilettico parziale continuo. Un'altra ipotesi è che esse siano invece diretta espressione della sindrome paraneoplastica e che l'attività epilettica ne abbia solo rappresentato l'espressione clinica. Le particolarità del caso sono rappresentate dalla espressione sintomatologica (EPC in assenza di altri segni/sintomi clinici), patogenetica (verosimilmente paraneoplastica) e neuroradiologica (espressione multifocale extralimbica).

Stato di male refrattario in un caso di encefalite di sospetta eziologia autoimmune

G. Pontrelli, T. Francavilla, N. Pietrafusa, A. La Neve

U.O. Universitaria Neurologia “Amaducci”, Dipartimento di Neuroscienze - Organi di Senso, Policlinico di Bari

Descriviamo il caso clinico di una paziente giunta alla nostra osservazione per un quadro clinico di stato di male focale non convulsivo refrattario in corso di encefalite di sospetta natura autoimmune.

FRM, F, 83 anni. Antecedenti personali degni di nota: ipertensione arteriosa in scarso compenso farmacologico, stent carotideo a sinistra, angioplastica dell'a. iliaca destra, ictus ischemico occipitale a sinistra nel maggio 2010.

Nel dicembre 2010 esordio clinico acuto caratterizzato da stato confusionale con impaccio nell'eloquio e nei movimenti degli arti di destra, cui si sarebbero associati movimenti ripetitivi degli stessi. E' stata quindi ricoverata in ambiente neurologico con diagnosi di ingresso di emiparesi destra e afasia mista completa. Nei giorni seguenti riferita regressione dei sintomi deficitari e comparsa di allucinazioni visive complesse associate a stato di agitazione psicomotoria; comparsa inoltre di due episodi convulsivi generalizzati per i quali è stata posta terapia con carbamazepina 600 mg/die, levetiracetam 3000 mg/die, fenitoina e.v. 500 mg/die. E' stata eseguita TC Cranio (“Ampio esito ischemico in sede occipitale a sinistra; esiti puntiformi ischemici in corrispondenza della testa del nucleo caudato a sinistra. Cisti della fessura coroidea a sinistra”) e RM Encefalo (Leucoencefalopatia vascolare cronica dell'anziano di grado medio. Esito infartuate in sede occipitale sinistra. In DWI si osservano piccoli foci di ipersegnale in sede corticale/subaracnoidea nell'emisfero di destra, in sede frontale, temporale e parietale, reperti compatibili in prima ipotesi con focolai contusivi e lacero-contusivi). Durante la degenza sono state impostate alternativamente terapie per la gestione delle alterazioni di tipo psichico: clorpromazina, bromazepam, aloperidolo, quetiapina ed escitalopram. In data 16.01.2011 in corso di un picco ipertensivo, comparsa di grave dispnea con sofferenza ischemica del miocardio (come da evidenza ECG e bioumorale), per cui il 16.01.2011 è stato disposto trasferimento presso U.O. di Cardiologia.

In data 25.01.2011, superata l'urgenza cardiologica, si è disposto nuovo trasferimento presso la nostra U.O. All'ingresso disorientamento temporo-spaziale, aggressività, afasia mista parziale.

La paziente è stata sottoposta ad EEG urgente (ricorrenza continua di punte, onde puntute e punte-onda mediovoltate prevalenti in sede temporo-occipitale sinistra ma diffuse a tutto l'emisfero); RM encefalo (atrofia cerebrale a maggiore espressione bi-temporale, esito infartuale t-o sinistro). E' stata quindi trattata nelle prime 36 h con i farmaci di prima linea (benzodiazepine) e di seconda linea (fenitoina, valproato, levetiracetam) per il trattamento dello stato di male a posologia e tempistica adeguati, senza beneficio.

Nell'ipotesi di un quadro encefalitico è stata sottoposta a rachicentesi che ha evidenziato un reperto infiammatorio (leucociti 9/mm³ – 100% linfociti; proteine 100 mg/dL) con assetto microbiologico di base negativo.

La presenza di un quadro infiammatorio alla rachicentesi, pur in presenza di reperti RMN non significativi al momento della nostra osservazione, ci ha fatto propendere per una probabile encefalite limbica. E' stata quindi trattata con desametasone e.v. 16 mg/die per due settimane con progressiva regressione della sintomatologia clinica ed EEGrafica; successivamente la terapia è stata ridotta gradualmente fino a 8 mg/die, per passare

infine ad una posologia di mantenimento con prednisone 25 mg/die per os per 2 mesi, 12,5 mg/die per altri due mesi e successiva graduale sospensione. La ricerca di patologia neoplastica (agli esami TC e PET total body) e di autoanticorpi associati onconeurali (Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Amfifisina, Anti-MA2, Anti-MA1, Anti-CV2) è risultata negativa, così come la ricerca di autoanticorpi anti-canale del Calcio P-Type, anti-GAD e di autoanticorpi di interesse reumatologico (ANA, AMA, ASMA, p-/c- ANCA, anti-DNA, anti-cardiolipina).

La paziente non ha risposto alla terapia per lo stato di male con farmaci antiepilettici tradizionali. E' stata bensì ottenuta la regressione del quadro neurologico mediante la somministrazione di terapia cortisonica a dosaggi medio-alti. Il follow-up successivo all'ospedalizzazione ha rivelato un progressivo miglioramento delle condizioni neurologiche e delle funzioni cognitive. In occasione dell'ultimo controllo nel dicembre scorso la paziente presentava una obiettività neurologica nella norma e da un punto di vista psichico una lieve deflessione del tono dell'umore reattiva a problematiche familiari; l'EEG standard evidenziava rallentamenti puntuti in sede temporo-centrale sinistra, su un fondo mal modulato.

Le caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche, neuro-radiologiche e laboratoristiche, associate alla pronta ripresa alla terapia immunosoppressiva, con una evoluzione favorevole (follow-up 1 anno) ci hanno indotto a porre diagnosi di Encefalite Limbica paraneoplastica.

Si è posto dunque il quesito relativo alla scelta delle possibili immuno-terapie (corticosteroidi, Immunoglobuline e.v., plasmaferesi).

Per età e condizioni cliniche della paziente abbiamo preferito il trattamento cortisonico, con la modalità empirica suddetta, in mancanza di chiare linee guida a riguardo.

In riferimento alla sintomatologia critica epilettica, in accordo con i familiari, abbiamo ritenuto di non ricorrere ai farmaci del terzo stadio (anestesiolgici) ritenendo che nel bilancio costi/benefici i primi avrebbero avuto un peso maggiore.

Dalla nostra esperienza è emersa la concreta possibilità di imbattersi in una sindrome encefalica di tipo infiammatorio disimmune, come dimostrato dalla drammatica risposta alla terapia corticosteroidea, nonostante la negatività di vari indicatori comunemente riconosciuti per la diagnosi di tale condizione.

L'aspetto prognostico del nostro caso va inoltre a confermare il dato relativo alla benignità delle forme idiopatiche (non paraneoplastiche) di encefalite autoimmune.

Epilessia mioclonica farmacoresistente: inquadramento diagnostico e terapeutico

M. Trivisano, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, M.T. Di Claudio, C. Luisi, F. Bisulli, B. Mostacci, P. Tinuper, L.M. Specchio

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

** Centro Epilessia, Clinica Neurologica, Università di Bologna*

Paziente di 32 anni, con anamnesi pregressa muta. Dall'età di 11 anni, vengono riferiti scatti massivi ai quattro arti, talora prevalenti agli arti superiori, spesso in serie e al risveglio, precipitati da oscillazioni del livello di vigilanza, in alcune occasioni sfociati in secondarie generalizzazioni. A seguito di questi *scatti* ripetuti, molto invalidanti dal punto vista sociale, viene riferita cefalea (con caratteristiche emicraniche). Nel corso degli anni, gli scatti sono costantemente perdurati, a cadenza pluri-quotidiana, nonostante le molteplici terapie effettuate (VPA, LEV, TPM, CLZ, PB, CBZ, ZNS, ESL, RFN, LTG, LCS). Attualmente la paziente, in terapia con LEV 2000 mg/die, continua a presentare scatti mioclonici pluri-quotidiani, anche in serie di 30-40. Ripetuti EEG hanno documentato anomalie epilettiformi diffuse, talora prevalenti sulle regioni fronto-centrali di destra. Gli episodi mioclonici, documentati con la video-poligrafia, sono caratterizzati da "scatti" in estensione degli arti superiori associati a incostante rumore in gola, con corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da anomalie a tipo punta-polipunta rapida, talora seguite da onda lenta, diffuse, più ampie in sede anteriore associate ad un rinforzo muscolare a tipo mioclono sui muscoli flessore ed estensore del carpo di destra e di sinistra. L'esame neurologico è nella norma. In una recente valutazione neuropsicologica non sono emerse particolari problematiche cognitive. La RMN encefalo è risultata nella norma. La paziente è stata sottoposta a PESS, PEM, PEV, BAEP (nella norma); curva dell'acido lattico da sforzo (nella norma), biopsia digiunale, cutanea e muscolare (negative). In corso cariotipo, caratterizzazione genomica attraverso CGH-Array, ricerca mutazioni in SCN1A.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- l'inquadramento nosografico: nel corso degli anni, molteplici diagnosi epilettologiche (Epilessia generalizzata idiopatica; Epilessia Focale Criptogenica; Epilessia mioclonica) e non (Crisi psicogene) sono state poste nei diversi centri epilessia a cui la paziente si è rivolta; 2 – gli esami da eseguire per una ulteriore e migliore definizione diagnostica; 3 – le strategie terapeutiche future.

Stati di Male ricorrenti come unica manifestazione clinica di Cromosoma 20 ad anello

L. Lapenta¹, S. Casciato¹, C. Di Bonaventura¹, J. Fattouch¹, A.E. Vaudano¹, M. Fanella¹, A. Morano¹, L. Lombardi¹, M. Manfredi¹, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università di Roma “La Sapienza”

Riportiamo il caso di una paziente di 58 anni che ha presentato dall'età di 12 anni episodi accessuali, di breve durata, caratterizzati da disturbo dell'attenzione e della concentrazione, talora associati a transitoria modifica comportamentale “...a scuola era distratta...si comportava in modo strano...”, in assenza di altri segni obiettivabili. Gli approfondimenti diagnostici eseguiti non avevano permesso di inquadrare gli episodi descritti.

All'età di 19 anni tali episodi si sarebbero modificati per frequenza e durata strutturandosi in “stati confusionali” prolungati: “...non riuscivo a lavorare per tutto il pomeriggio...ero irritabile...non rispondevo a modo...”.

Una monitoraggio EEG eseguita durante uno degli episodi descritti ha documentato uno Stato di Male non convulsivo a semeiologia cognitivo-comportamentale caratterizzato dalla presenza di anomalie lente e specifiche configurate come elementi a tipo punta-onda e polipunta-onda irregolare ad espressione anteriore bilaterale o diffusa.

Nonostante le numerose politerapie utilizzate, gli episodi critici hanno continuato a presentarsi a frequenza sostanzialmente mensile strutturati come Stati di Male ricorrenti.

Gli EEG intercrici eseguiti sono sempre risultati nella norma, le numerose indagini radiologiche effettuate (RM encefalo) non hanno mostrato reperti patologici.

La paziente è stata seguita dall'età di 30 anni presso il nostro Centro con la diagnosi di epilessia indeterminata se focale o generalizzata criptogenica farmacoresistente.

In storia fisiologica e familiare non emergono fattori di rischio per epilessia né altre patologie di rilievo. Le valutazioni neuropsicologiche eseguite non hanno evidenziato disturbi cognitivi o deficit delle acquisizioni; la paziente ha svolto una brillante carriera universitaria e lavorativa nel contesto di una regolare vita affettiva e di relazione.

In occasione della registrazione Video-EEG di un recente Stato di Male non convulsivo è stato programmato un approfondimento diagnostico mediante analisi del cariotipo che ha documentato la presenza di un cariotipo in mosaico a due linee cellulari: una prevalente (94%) euploide femminile, l'altra minoritaria (6%), euploide femminile con cromosoma 20 ad anello.

Il caso appare interessante per la peculiare presentazione (epilessia caratterizzata unicamente da Stati di Male ricorrenti associata ad un livello intellettuale normale) e per il curioso percorso diagnostico che ha condotto solo tardivamente ad una diagnosi di cromosomopatia.

Epilessia, cardiopatia aritmogena non strutturale e familiarità per morte improvvisa: un difetto genetico comune?

**T. Francavilla, °P. Striano, °F. Zara, *N. Pietrafusa, *G. Pontrelli, *A. La Neve*

**U.O. Universitaria Neurologia “Amaducci”, Dipartimento di Neuroscienze - Organi di Senso, Policlinico di Bari*

° Dipartimento di Scienze Neurologiche, Istituto G. Gaslini, Genova

La SUDEP è definita come morte improvvisa, inaspettata, in paziente con Epilessia (E), non traumatica e non dovuta ad annegamento, che si determini con o senza la presenza di testimoni, con o senza l'evidenza di una crisi epilettica, non dovuta a stato di male epilettico e in cui il riscontro autoptico non evidenzia alterazioni strutturali o tossicologiche responsabili della morte.

Sebbene sia un evento relativamente raro è una complicanza devastante dell'E e pertanto è estremamente vivo l'interesse della comunità scientifica internazionale.

Presentiamo il caso clinico di una paziente portatrice di patologia cardiaca aritmogena non strutturale ed E con familiarità per E e morte improvvisa (MI).

MG, destrimane, 48 aa, nata a termine di gravidanza gemellare con parto spontaneo eutocico, normale il successivo sviluppo psicomotorio. Familiarità di I° grado per E (sorella maggiore) e MI (sorella gemella).

Nel 2000 intervento di deviazione del setto nasale nel corso della cui degenza fu posta diagnosi di S. di Wolff-Parkinson-White (WPW). Nel decorso post-operatorio comparsa di anosmia e saltuaria rinorrea siero-ematica dalla narice destra. Nel febbraio 2002, in apiressia, cefalea pulsante temporale bilaterale e nucale, accompagnata da nausea e vomito, resistente a terapia. Ricoverata in ambiente infettivologico effettuò rachicentesi che evidenziava reperti infiammatori del liquor e TC del massiccio facciale che evidenziava interruzione, a livello della lamina cribrosa dell'etmoide di destra, sospetta per fistola liquorale. Nel Marzo 2002 intervento di craniotomia frontale destra con plastica della doccia olfattiva destra.

Buone condizioni sino al 2006 quando iniziò a presentare nuovamente cefalea ingravescente e successivamente agitazione psicomotoria ed alterazione dello stato di coscienza. Nuovo ricovero in Malattie Infettive dove fu posta diagnosi di “Meningite pneumococcica in paziente affetta da ipotiroidismo, Epatite HBV correlata. Pregresso intervento di rinoplastica (2000) e di craniotomia frontale destra con plastica della doccia olfattiva destra (2002). Sindrome di WPW”.

Nel 2007 ricomparsa di rinoliquorrea con anosmia per cui in Agosto 2007 subì ricovero presso la NCH per fistola rinoliquorale del tetto etmoidale sinistro e intervento chirurgico di revisione etmoidosfenoidotomia destra. Plastica del basamento anteriore con prelievo di fascia laterale della coscia destra.

Giunge alla nostra osservazione nel 2010 per la comparsa di due episodi occorsi a pochi minuti l'uno dall'altro caratterizzati da perdita del contatto, staring, cui seguiva perdita di coscienza con manifestazioni t-c generalizzate, morsus ed incontinenza sfinterica. Allega referto di EEG standard che segnala la comparsa di due crisi elettrocliniche a partenza dalle aree frontali in particolare destre e RMN encefalo (esito atrofico cicatriziale frontale cortico-sottocorticale a destra).

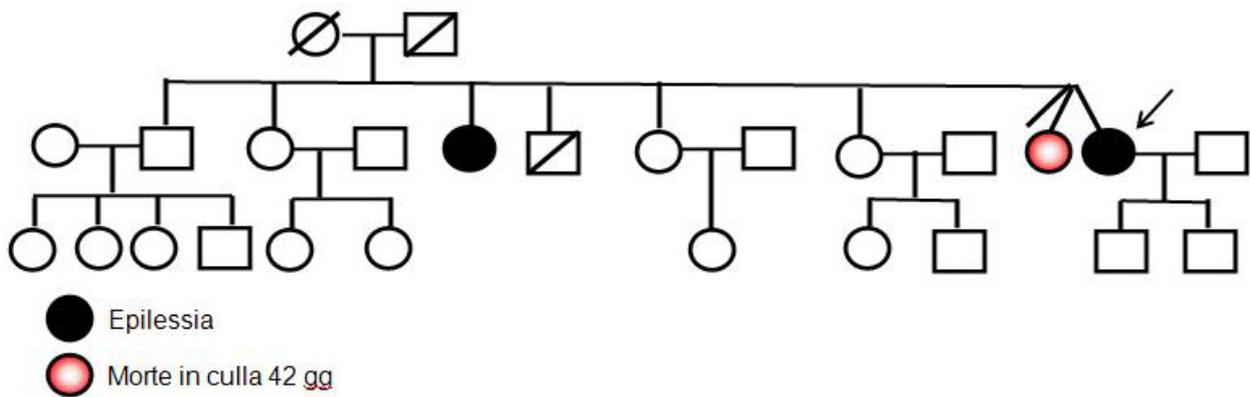
Abbiamo sottoposto la paziente a: EEG standard (nei limiti della norma); domanda standard se avesse un familiare, affetto o meno da epilessia, deceduto per MI/SUDEP; Questionario per la familiarità di MI; prelievo venoso finalizzato alla ricerca di eventuali fattori di predisposizione genetica alla SUDEP.

Posta diagnosi di Epilessia Focale Lesionale in soggetto con esiti di intervento di etmoidosfenoidotomia destro e terapia con OCX 900 mg/die. Da allora non crisi.

Valutata la sorella abbiamo posto diagnosi di Epilessia Focale verosimilmente Lesionale farmaco resistente in paziente con ritardo mentale di grado lieve/moderato

Segnaliamo la famiglia per la associazione di Epilessia, MI e cardiopatia aritmogena non strutturale (sindrome di WPW). Tale osservazione potrebbe supportare l'ipotesi che difetti genetici a carico dei canali ionici Na/k/Ca possano essere il link di suscettibilità all'Epilessia e alla MI/cardiopatie aritmogene.

Albero genealogico



Prendersi una pausa in un momento critico

G. Giovannini, L. Mirandola*, G. Monti*, M. Pugnaghi*, S. Meletti**

** Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia*

Quadri clinici di “ictal bradicardia/asystole” sono stati descritti prevalentemente nel contesto di epilessie focali farmaco-resistenti in concomitanza con un cambio di sintomatologia critica: in particolare con la comparsa di episodi di perdita di coscienza con caduta a terra in pazienti che presentavano crisi a semeiologia differente.

Caso clinico: A.F., donna di 69 anni, esegue accesso di pronto soccorso per la comparsa da alcuni giorni di ripetuti episodi caratterizzati da confusione mentale, malessere, seguiti da perdita di coscienza e successiva caduta a terra. Alla ripresa della coscienza comparsa di vomito e astenia. In anamnesi la paziente ha eseguito diverse procedure radioterapiche e neurochirurgiche per meningiomi multipli. Non viene riferita una storia di crisi/epilessia. Non assume farmaci. La paziente esegue un EEG in urgenza che documenta la comparsa di una crisi epilettica focale fronto-temporo-insulare destra associata bradicardia sinusale seguita da un'asistolia della durata di 8 secondi. La paziente è pertanto ricoverata per il successivo iter diagnostico-terapeutico.

Si tratta di un caso di asistolia ictale insorta nel contesto di un'epilessia di nuova diagnosi. Presentiamo questo caso per aver modo di discutere sulle possibilità terapeutiche, farmacologiche e non farmacologiche (pacemaker; chirurgia), nella gestione di questi pazienti.

Crisi frontali notturne o parasonnia?

M. Broli, F. Bisulli, L. Di Vito, C. Leta, L. Licchetta, B. Mostacci, I. Naldi, F. Pittau, C. Stipa, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 33 anni che presenta episodi parossistici notturni in corso di definizione diagnostica.

- Dai 12 anni episodi notturni durante i quali il paziente si alza dal letto, cammina per la stanza, può parlare in maniera confusa e al mattino non ricorda nulla di quanto accaduto. Frequenza 3-4/anno- 3-4/mese. L'esordio di questi episodi ha coinciso con un evento psicologicamente traumatico. Dalla stessa età, occasionali episodi di sonniloquio, russamento e crampi notturni.

- Dai 18-20 anni, episodi notturni durante il quali il paziente improvvisamente si sveglia per una sensazione di soffocamento che descrive che cerca di attenuare sputando, quindi si siede di scatto nel letto, a volta seguiti da deambulazione per la camera. I testimoni riferiscono che parla in maniera incoerente o emette parole incomprensibili. Gli episodi si verificano solitamente entro 30' dall'addormentamento; in genere si tratta di un episodio singolo, più raramente 2-3/notte. La durata è tra 1-2'.

Riferita sonnolenza diurna, incostante.

EEG prolungato in privazione ipnica: qualche attività theta sulle due regioni temporali, con alterna prevalenza di lato.

Polisonnografia e Monitoraggio del ciclo sonno-veglia: registrazione di numerosi episodi motori notturni di cui mostreremo la documentazione

Test neuropsicologici: prestazione deficitaria in una prova di memoria verbale a breve termine.

RMN encefalo: piccola teleangectasia capillare in sede sotto-corticale parieto-opercolare destra.

Proposta terapia con CBZ che il paziente si rifiuta di assumere.

Presentiamo il caso per evidenziare come la diagnosi differenziale tra crisi frontali notturne e parasonnie possa essere ancora oggi controversa, in assenza di criteri clinici e di un test gold standard.

Sonnolenza incoercibile di tipo narcolettico in due pazienti con possibili crisi temporali sintomatiche

R. Silvestri, I. Aricò, A. Magaùda, A. Laganà, G. Giacobbe, L. Campolo

Università di Messina

Esistono in letteratura numerosi reports su casi di narcolessia sintomatica in pazienti con alterazioni cerebrali post-traumatiche o primitive a carico del diencefalo o più raramente dei lobi temporali. L'evenienza di attacchi parossistici di sonnolenza diurna (EDS) incoercibile in pazienti con alterazioni eegrafiche intercritiche di tipo epilettiforme ed RM encefalo positiva può altresì suggerire la possibilità di un'interpretazione critica degli stessi.

Due pazienti F, rispettivamente di 38 e 52 anni, sono giunte nel 2010 alla nostra osservazione riferendo attacchi di EDS incoercibile, rispettivamente da 8 e 2 anni, nel primo caso associati a 2 incidenti alla guida, nel secondo, a fenomeni cataplettici di risoluzione del tono muscolare in situazioni di emotività.

Le stesse sono state sottoposte ad esame obiettivo e neurologico, holter PSG, RM encefalo, EEG basale ed in sonno, aplotipo genomico HLA per la diagnosi di narcolessia, esami ematochimici di routine più ormoni ed anticorpi anti-tiroide, Epworth Sleepiness Scale (ESS), HAM-A, BDI.

Paziente # 1

GI di anni 38, normotesa, importante sovrappeso (BMI 32.4); tiroidite di Hashimoto in terapia con L-tiroxina 150mg/die, EN nella norma, HLA negativo per narcolessia, holter PSG negativo per apnee in sonno (AHI < 5); ESS 18 (cutoff per patologia 10), HAM-A 40, BDI 21; RM encefalo: millimetrica cisti a consistenza simil-liquorale in temporale profondo a dx. EEG: anomalie lente e parossistiche bitemporali, con tendenza alla diffusione. In siesta: complessi punta onda sulla regione frontale sx con bisincronismo secondario. Alla paziente sono state proposte diverse terapie con: lamotrigina e modafinil, sertralina e topiramato, nessuna fino ad oggi intrapresa. Al F/up la paziente riporta sensazione costante di confusione e di interferenza da "rumore di fondo" con le proprie attività, ipomnesia, disorganizzazione, aprassia.

Paziente #2

AG di anni 52, in menopausa fisiologica da 2 anni, ipertesa in terapia con sartani, modicamente sovrappeso (BMI 26.4), tiroidite di Hashimoto in eutiroidismo. EN nella norma. Aplotipo HLA negativo per narcolessia, holter PSG negativo per OSAS. ESS 18, neg HAM-A e BDI. Angio-RM encefalo: grossa MAV in temporale sx (3 cm di diametro) senza effetto massa. EEG alterato per presenza di anomalie lente e parossistiche in temporale dx > sx. La paziente è stata trattata con Levetiracetam 1000mg/die, Modafinil 200/die ed Venlafaxina 75 RP con completa risoluzione della EDS e degli attacchi cataplettici.

Pazienti con focalità temporale ed RM encefalo sintomatica possono presentare una sintomatologia di confine tra la narcolessia e l'epilessia in presenza di tests strumentali e genetici negativi per narcolessia.

Crisi sintomatiche acute in ischemia cerebrale?

F. Dainese, A. Tonon, M. Avesani, V. Poloni, F. Paladin*

Centro Epilessia, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia

**Servizio Neurovascolare, UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Venezia*

Paziente maschio di 57 anni, ex fumatore, in trattamento farmacologico da tre anni per ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia. Non familiarità per malattie neurologiche, non altri precedenti anamnestici di rilievo.

Ricoverato dal Pronto Soccorso per comparsa da due giorni di episodi caratterizzati da sensazione di debolezza e di mancanza di coordinazione all'arto superiore di destra, recidivanti nel corso della giornata, in alcuni casi associati a difficoltà nell'espressione verbale ed a movimenti di tipo clonico all'arto superiore; tali episodi presentavano risoluzione spontanea nell'arco di pochi minuti. Non ha mai presentato perdita del contatto.

Eseguiva TC cerebrale con evidenza di piccola iperdensità tondeggianti, con associata iniziale reazione ipodensa di tipo edematoso in corrispondenza del nucleo caudato di sinistra; eseguiva quindi RM cerebrale con riscontro di scomparsa della componente ematica densa nel nucleo caudato, più evidente areola ipodensa in sede paranucleare posteriore sin ed area ipodensa cortico-sottocorticale occipitale sin.

Durante la degenza si assisteva a persistenza di episodi di ipostenia arto superiore destro, talora associati a clonie limitate al medesimo arto, senza alterazione del contatto, sempre a regressione spontanea in 60-120"; veniva impostata terapia con levetiracetam 500 mg x 2 ed il paziente veniva trasferito dalla Medicina al nostro reparto dove veniva sottoposto a videoregistrazione EEG con esclusione di correlato elettrico critico.

Lo studio neurosonologico ha quindi evidenziato stenosi critica del tratto prossimale della arteria cerebrale media di sinistra, confermato da angioTC intracranica.

Il caso clinico viene proposto per diagnosi differenziale tra crisi sintomatiche acute e limb shaking TIA.

Distonia parossistica o crisi epilettica?

H. Ausserer¹, F. Brigo², F. Tezzon¹

1 Dipartimento di Neurologia, Ospedale F. Tappeiner, Merano

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

La distonia parossistica è un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari involontarie e ricorrenti che si manifestano in crisi improvvise costringendo alcune parti del corpo ad assumere posture o movimenti anormali e spesso dolorosi.

Tali episodi parossistici entrano in diagnosi differenziale con alcune forme di crisi epilettica.

Viene descritto il caso di una paziente di 25 anni affetta da una epilessia focale farmacoresistente esordita all'età di sei mesi, in terapia con Zonisamide e Lacosamide. La presenza di un impaccio motorio alla mano sinistra e la semeiologia delle crisi (aura psichica->crisi versiva verso sinistra->crisi generalizzata tonico-clonica->tosse postcritica) orientano per un focus epilettogeno localizzato nel lobo temporale di destra. La RM dell'encefalo e l'EEG intercritico non hanno evidenziato significative anomalie.

Due mesi dopo un aumento del dosaggio di Lacosamide da 200 a 300 mg/die si sono manifestati numerosi episodi parossistici con caratteristiche cliniche diverse dalle crisi epilettiche abituali: ogni 3-4 minuti la paziente presentava numerosi episodi di distonia parossistica a carico della mano destra della durata di 15 secondi. L'EEG era negativo sia durante che fra gli attacchi (in particolare non si evidenziava alcuna attività parossistica in regione centrale di sinistra). La distonia parossistica persisteva per circa 24 ore. La terapia concomitante con Zonisamide (500mg/die) non veniva modificata. Dopo un ulteriore aumento del dosaggio di Lacosamide a 400 mg/die non si sono più verificati episodi analoghi.

Nonostante la risoluzione clinica degli episodi si verificasse dopo incremento posologico della Lacosamide, la semeiologia del disturbo accessuale presentato dalla paziente (distonia alla mano destra in paziente con epilessia temporale destra) e la negatività dell'EEG ictale rendevano improbabile una genesi epilettica del disturbo.

Il caso descritto sottolinea la necessità di considerare la possibile compresenza di altri disturbi neurologici, eseguendo un'attenta ed accurata diagnostica differenziale, qualora in un paziente affetto da epilessia ben inquadrata dal punto di vista clinico insorgano episodi parossistici con caratteristiche semeiologiche diverse da quelle delle crisi epilettiche abituali.

AULA MAGNA

12:15 – 13:30

Diagnostica neurofisiologica e di neuro immagine (I parte)

(Coordinatori: *E. Ferlazzo – A. Citterio*)

12:15

Pitfall in SUDEP: il particolare caso di una bambina a rischio, con due fratelli giu' deceduti per SUDEP

L. Fusco, N. Specchio, F. Vigevano (Roma)

12:33

Epilessia strutturale e malformazione corticale complessa

G. Terrone, A. D'Amico, A. Romano, M. Giannotta, G. Gobbi, E. Del Giudice (Napoli, Bologna)

12:51

Epilessia farmacoresistente con crisi toniche posturali e ipomelanosi di Ito: inquadramento diagnostico - strumentale e indicazioni terapeutiche

G. d'Orsi, M. Trivisano, M.G. Pascarella, M.T. Di Claudio, C. Luisi, M. Carella, L.M. Specchio (Foggia, S.Giovanni Rotondo)

13:09

Evoluzione a lungo termine di una epilessia parziale continua in un giovane adulto: studio clinico, elettrofisiologico e neuroradiologico

E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, G. Rubboli, R. Michelucci (Bologna)

13:30 – 14:30

Pausa Pranzo

13:30 – 14:30

Riunione Gruppo di Studio in Epilessia e Cefalea

Aula ex Neurochirurgia, 5° piano, Clinica Neurologica (Viale dell'Universita' 30)

14:30 – 15:45

Diagnostica neurofisiologica e di neuro immagine (II parte)

(Coordinatori: *E. Ferlazzo – A. Citterio*)

14:30

Un caso di epilessia criptogenetica farmaco-resistente con crisi di "assenza": dati clinici, neurofisiologici e di neuroimaging funzionale

M. Pugnaghi, G. Monti, L. Mirandola, G. Giovannini, G. Gessaroli, F. Benuzzi, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia)

14:48

Atassia spinocerebellare di tipo II ed epilessia focale: un'associazione inusuale

N.Pietrafusa, T. Francavilla, G. Pontrelli, A. La Neve (Bari)

15:06

Attività epilettiforme ritmica frontale in paziente con dubbie manifestazioni critiche

I. Pappalardo, C. Sueri, L. Giuliano, G. Miano, V. Lingenti, P. Magnano San Lio, V. Sofia (Catania)

15:24

Epilessia farmacoresistente, Sindrome di Sjogren e RMN con "occhio di tigre". Associazione casuale o base patogenetica comune?

C. Stipa, F. Bisulli, I. Naldi, C. Leta, L. Di Vito, F. Pittau, P. Tinuper (Bologna)

Pitfall in SUDEP: il particolare caso di una bambina a rischio, con due fratelli già deceduti per SUDEP

L. Fusco, N. Specchio, F. Vigevano

Unità Complessa di Neurologia – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) è una evenienza su cui l'interesse della comunità scientifica si è risvegliato negli anni recenti, anche sotto la spinta delle numerose associazioni laiche di genitori e parenti di pazienti colpiti. Per lo più i pazienti muoiono in relazione a una crisi e spesso nel sonno, le cause sono spesso da insufficienza respiratoria (anche per Electrocebral shut down) e/o cardiache. Più rara in età pediatrica di quanto non sia nel periodo del giovane adulto, forse anche in relazione a una più stretta sorveglianza genitoriale sul sonno notturno.

Descriviamo il caso di una bambina ricoverata nel sospetto di patologia neurologica progressiva con epilessia, con due fratelli deceduti per SUDEP. La bambina presentava dall'età di 2 mesi crisi toniche sia in veglia che nel sonno, resistenti al trattamento farmacologico.

Ricoverata presso il reparto di Metabolismo nel sospetto di patologia mitocondriale, ha presentato durante il ricovero numerose crisi, spesso viste nella loro parte finale dal personale medico, con componente tonica e brevemente clonica, a esordio improvviso. E' stata sottoposta a numerose indagini metaboliche, di neuroimmagine, cardiologiche anche funzionali ripetute, registrazione della attività cardiaca in continuo per giorni, polisonnografia per apnee, EEG ripetuti di veglia e sonno anche in stretta successione con gli eventi critici. Dopo 25 giorni di degenza sottoposta a LTM video/EEG monitoring.

L'obiettivazione, a dispetto delle numerose crisi presentate, mostrava una bambina normale di 18 mesi. Le indagini eseguite hanno dato tutte esito negativo, nessun problema metabolico, RM normale, non problemi cardiologici in particolare non anomalie del tratto QT né della ripolarizzazione. La monitorizzazione video/EEG ha permesso di registrare un episodio chiarendo il quadro clinico

presentiamo questo caso come esempio di estensione, anche nella sua rarità, delle cause di SUDEP, particolarmente per quello che riguarda la età pediatrica.

Epilessia strutturale e malformazione corticale complessa

G. Terrone, A. D'Amico, A. Romano, M. Giannotta, G. Gobbi*, E. Del Giudice*

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Federico II", Napoli

**U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna*

Le malformazioni corticali comprendono varie entità nosografiche spesso associate ad epilessia farmaco resistente. Non sempre si osservano differenti anomalie dello sviluppo corticale presenti contemporaneamente. Descriviamo un paziente di 5 anni –riferito alla nostra struttura per macrocrania non familiare, lievi dismorfismi, emiparesi sinistra ed epilessia focale con secondaria generalizzazione– nel quale era evidenziabile una malformazione complessa dello sviluppo corticale.

L'esame obiettivo, oltre ai segni piramidali all'emilato sinistro e alla macrocrania evidenziava minimi dismorfismi (ipertricosi al dorso e agli arti, sinofria, radice nasale insellata, narici anteverse, pectus excavatus, pollice ed alluce slargati). A 4 anni comparivano crisi focali a semeiologia complessa (arresto dell'attività in corso, fissità dello sguardo, versione del capo e degli occhi), attualmente discretamente controllate con polifarmacoterapia (Valproato, Topiramato e Clobazam).

Screening neurometabolici (aminoacidemia, acidi organici urinari, oligosaccaridi urinari, acilcarnitine, CDG), cariotipo HR, ABR, eco cuore ed addome risultavano normali. La RM encefalo all'età di 4 anni evidenziava una polimicrogiria insulo-fronto-parietale (tipo "infoling") dell'emisfero destro, con mancata opercolarizzazione silviana associata ad iperintensità e "blurring" della sostanza bianca del lobo temporale destro per displasia corticale. Si apprezzava inoltre polimicrogiria a carico delle regioni silviana, frontale e del lobo parietale dell'emisfero sinistro. Evidente inoltre un'ipoplasia della via piramidale destra e della metà destra del tronco encefalico. Lievemente più spesso appariva il corpo calloso, mentre il cervelletto si presentava regolare per morfologia e segnale. Sulla scorta del quadro neuroradiologico, veniva effettuata analisi molecolare dei geni TUBB2B per polimicrogiria asimmetrica, TUB1A per lissencefalia-3 e TUBB3 risultate tutte negative. L'ultimo EEG intercrito in sonno evidenziava focolaio attivo in regione temporale anteriore destra con tendenza alla diffusione.

Il paziente in esame presentava una complessa malformazione corticale associata a macrocrania, non descritta in questo tipo di condizioni, ed epilessia focale con secondaria generalizzazione. Per un ulteriore approfondimento diagnostico è in programma analisi molecolare del gene GPR56 ed array-CGH.

*Epilessia farmacoresistente con crisi toniche posturali e ipomelanososi di Ito:
inquadramento diagnostico - strumentale e indicazioni terapeutiche*

G. d'Orsi, M. Trivisano, M.G. Pascarella, M.T. Di Claudio, C. Luisi, M. Carella*, L.M. Specchio

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

* Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg)

Paziente di sesso maschile, 28 anni, con Ipomelanososi di Ito e ritardo psico-motorio; padre con Ipomelanososi di Ito (esclusive lesioni cutanee in assenza di turbe neurologiche). All'età di un mese, comparsa di spasmi in flessione, pluri-quotidiani, regrediti dopo trattamento a base di ACTH. Dall'età di 5 anni, occorrenza di episodi parossistici polimorfi: 1) arresto dell'attività in corso di breve durata, ad attuale cadenza pluri-mensile; 2) improvviso irrigidimento ed estensione degli arti di sinistra, deviazione oculo-cefalica a destra, senza apparente rottura del contatto, di breve durata e pluri-quotidiani, spesso con cadute a terra traumatiche; 3) "scatti" artuali in corso di sonno. Molteplici tentativi farmacologici (VPA, LTG, CBZ, OXC, PHT, CLB, LEV, LCS,TPM) non hanno recato alcun beneficio. L'EEG intercritico ha documentato anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali di destra, accentuate da oscillazioni del livello di vigilanza e da sonno leggero NREM discretamente strutturato. Sono stati documentati attraverso monitoraggi video-poligrafici prolungati tre episodi critici caratterizzati clinicamente da versione oculare a sinistra, *grasping* della mano destra, irrigidimento ed estensione degli arti di sinistra, senza rottura del contatto, della durata di circa 10 secondi, con un corrispettivo EEGgrafico in gran parte oscurato da artefatti muscolari; concomitante incremento della frequenza cardiaca, irregolarità del respiro toracico, rinforzo muscolare di tipo "tonico" prevalente sul muscolo deltoide di sinistra. La RMN encefalo ha mostrato "...una piccola area di ipersegnale nelle sequenze a lungo TR a livello corticale in corrispondenza del giro cingolato di destra...". L'esame del cariotipo e la caratterizzazione genomica attraverso CGH-Array sono risultate nella norma. Il paziente e il padre sono stati sottoposti a biopsia cutanea ed è in corso l'analisi molecolare del DNA sui fibroblasti.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- la semeiologia critica e il corrispettivo video-poligrafico; 2- la rivalutazione della RMN cerebrali (malformazione corticale?); 3- le indicazioni terapeutiche con eventuale ipotesi chirurgica.



Evoluzione a lungo termine di una epilessia parziale continua in un giovane adulto: studio clinico, elettrofisiologico e neuroradiologico

E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, G. Rubboli, R. Michelucci

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

Analisi dell'evoluzione peculiare clinica, neurofisiologica e neuroradiologica di un caso di epilessia parziale continua.

All'età di 12 anni il paziente ha presentato per circa 2 anni crisi focali ad esordio occipitale. Dai 20 anni si è instaurata una epilessia parziale continua con mioclonie e crisi motorie indotte dal movimento all'arto inferiore sinistro. Dopo alcuni anni le crisi sono cessate all'arto inferiore ma si sono presentate all'arto superiore sinistro, sensibili agli stimoli e associandosi a mioclonie e discinesie subcontinue, resistenti a qualsiasi tentativo terapeutico. L'evoluzione della patologia è stata ampiamente documentata con periodici controlli clinici, neurofisiologici e neuroradiologici.

In assenza di dati eziologici certi, il dato neuroradiologico più recente mostra un'emiatrofia cerebrale destra associata a emiatrofia cerebellare crociata.

Nel corso di due decenni di evoluzione, si può presumere l'esistenza di una encefalite cronica progressiva responsabile di una "migrazione" dalle aree corticali occipitali a quelle motorie e lungo le aree motorie stesse dell'emisfero destro con sviluppo solo recente di una emiatrofia corticale destra associata ad una emiatrofia cerebellare crociata, legata al verosimile coinvolgimento delle vie efferenti ed afferenti cortico-cerebellari.

*Un caso di epilessia criptogenetica farmaco-resistente con crisi di “assenza”:
dati clinici, neurofisiologici e di neuroimaging funzionale*

M. Pugnaghi, G. Monti, L. Mirandola, G. Giovannini, G. Gessaroli, F. Benuzzi, S. Meletti

Universita' degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Caso clinico: E.M., donna di 22 anni. Esordio delle crisi all'età di 10 anni, descritte come episodi a tipo “assenza” e crisi convulsive che persistono nonostante le diverse poli-terapie con Carbamazepina, Clobazam, Levetiracetam, Valproato, Lamotrigina, Etosuccimide, Zonisamide, Fenobarbitale. La RM dell'encefalo e il QI sono nella norma. Negli anni la paziente è stata valutata in diversi Centri e l'epilessia è stata inquadrata ora come epilessia “generalizzata criptogenetica/sintomatica”, ora come epilessia focale “frontale con bisincronismo secondario”. Le registrazioni video-EEG hanno documentato: (a) in veglia lunghe sequenze di PO irregolari a 1-2 Hz diffuse predominanti nelle derivazioni frontali; (b) in sonno frequenti scariche di poli-punte rapide seguite da onda lenta e brevi crisi elettriche (1-3 sec) con ritmi a 16-18 Hz, entrambi i pattern apparentemente diffusi; (c) episodi critici caratterizzati da arresto, piccola deviazione del capo associati ad un pattern EEG di attività rapida di basso voltaggio preceduta da un complesso lento delta diffuso. Abbiamo eseguito una co-registrazione EEG-fMRI con riscontro di un pattern di modificazione del segnale BOLD che presenta alcune differenze rispetto a quello descritto nelle epilessie generalizzate. A marzo 2011 è stata associata Lacosamide, con drammatica risposta clinica sulle crisi che da pluri-giornaliere sono occasionali 1-2/mese.

Presentiamo questo caso per aver modo di discutere l'inquadramento diagnostico, l'evoluzione clinica e il risultato di neuroimaging funzionale, ponendo l'accento sul possibile contributo di quest'ultimo.

Atassia spinocerebellare di tipo II ed epilessia focale: un'associazione inusuale

**N. Pietrafusa, *T. Francavilla, *G. Pontrelli, *A. Neve*

** Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari – U.O. di Neurologia “L. Amaducci”*

Le atassie spinocerebellari (SCA) sono un raro gruppo di malattie ereditarie neurodegenerative. L'epilessia non è una caratteristica delle SCAs, con l'eccezione per la SCA10. Presentiamo il caso clinico di una giovane paziente affetta da atassia spinocerebellare di tipo 2 giunta alla nostra osservazione per manifestazioni critiche di tipo epilettico.

CA, F, 20 aa, destrimane, nata a termine di gravidanza normodecorsa con parto spontaneo eutocico; non complicanze alla nascita; unigenita. Nessuna familiarità per Epilessia, né per Convulsioni Febrili. Familiarità per SCA2 (bissonna paterna, nonna paterna, padre e due zie paterne). Normale sviluppo psicomotorio fino all'età di circa 10 aa epoca in cui le è stata posta diagnosi di SCA2 con esame genetico (tecnica PCR) che individuava espansioni della tripletta CAG, nel range patologico (n° triplette: Allele A=22, Allele B= 53; vn=14-33; vp=35-64), nel gene SCA2 12q24. Da 5 anni circa ha perso l'autonomia nella deambulazione e nello svolgimento di qualsiasi attività della vita quotidiana. Presenta inoltre un disturbo dell'apprendimento e un quoziente intellettivo borderline. Il 21 gennaio 2006 (14 aa), durante il sonno notturno, presentò primo episodio critico caratterizzato da perdita di coscienza, revulsione dei globi oculari, cefalo-versione destra, irrigidimento tonico diffuso, clonie ai quattro arti, non bava, non morsus, non incontinenza sfinterica; il tutto della durata di pochi minuti; seguiva confusione post-critica. Ricoverata in ambiente Neuropsichiatrico Infantile fu sottoposta ad EEG in veglia e in sonno (anomalie parossistiche diffuse), RMN encefalo (nella norma), RMN midollo (malformazione del rachide cervicale con emispondilo a sin C3-C4, fusione dei somi C4-C5, emispondilo a dx a C5-C6). Fu dimessa con diagnosi di “Epilessia Focale secondariamente generalizzata” e terapia a base di Valprato titolato sino a 800 mg/die. Giunta ambulatorialmente alla nostra osservazione nel mese successivo ponemmo diagnosi di “Unico episodio critico di natura epilettica in paziente portatrice di SCA2” e da un punto di vista terapeutico concordammo graduale sospensione dell'acido valproico. Nessuna manifestazione critica fino al dicembre 2011, quando, in veglia, ha presentato episodio di perdita di coscienza con irrigidimento tonico in estensione dei quattro arti, respiro stertoroso e bava alla bocca, il tutto di breve durata e seguito da agitazione psico-motoria postcritica. Ricoverata presso la nostra clinica, all'ingresso l'obiettività neurologica era caratterizzata da atassia statica del tronco e degli arti, tetraparesi flaccida, assenza dei riflessi osteotendinei, dismetria bilaterale, anartria, disfagia, oftalmoparesi con saccadi lente. Non segni extrapiramidali. Durante la degenza ha eseguito routine bioumorale (nella norma), EEG (“anomalie parossistiche sulle regioni fronto-temporali con prevalenza sinistra e con tendenza alla diffusione su un quadro di base mal modulato e rallentato”), TC cranio (atrofia cerebellare e corticale), EMG (neuropatia assonale sensitivo-motoria). E' stata dimessa con diagnosi di “Epilessia Focale verosimilmente Lesionale (crisi sporadiche) in paziente con Atassia Spinocerebellare di tipo 2 e malformazioni complesse del rachide” e in considerazione della sporadicità delle crisi nessuna terapia.

Nell'ambito delle atassie spino cerebellari, la SCA10 è l'unica in cui è descritta la possibile presenza di epilessia. La SCA 10 è dovuta all'espansione di pentanucleotidi ripetuti ATTCT. I dati della letteratura segnalano assenza di correlazione tra la dimensione della ripetizione del pentanucleotide e l'epilessia e il meccanismo con il quale la mutazione della SCA10 porta all'epilessia deve ancora essere chiarito. Esiste concordanza fra gli autori nel ritenere che altre influenze genetiche possano modificare l'espressione fenotipica della mutazione SCA10. La



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

SCA2 è dovuta all'espansione del trinucleotide CAG sul cromosoma 12q24. L'esame genetico condotto sulla nostra paziente ha individuato espansioni della tripletta CAG nel gene 12q24 consentendo la diagnosi di certezza di SCA2.

L'associazione tra epilessia e SCA2 nella nostra paziente potrebbe casuale. Tuttavia in letteratura esiste una segnalazione di associazione tra SCA2 ed epilessia focale. In tale famiglia il sequenziamento completo del gene della SCA2 non ha evidenziato nessuna differenza consistente tra membri affetti e non affetti che possa spiegare l'epilessia. Si potrebbe quindi ipotizzare che nella famiglia segnalata e nella nostra possa esserci un gene separato unlinked di suscettibilità per l'epilessia insufficiente da solo a determinare la manifestazione fenotipica della stessa epilessia. L'Epilessia in queste famiglie potrebbe essere dovuta alla coesistenza del gene di suscettibilità e del gene espanso SCA2 secondo un modello di trasmissione oligogenico. Ai fini della validazione della nostra ipotesi potrebbe essere utile la valutazione del sequenziamento completo del gene della SCA2 nella paziente con fenotipo atassia/epilessia e nei familiari con sola atassia.

Attività epilettiforme ritmica frontale in paziente con dubbie manifestazioni critiche

I. Pappalardo, C. Sueri, L. Giuliano, G. Miano, V. Lingenti, P. Magnano San Lio, V. Sofia

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

L'EEG rappresenta ancor oggi l'esame di maggior importanza nella diagnostica dell'epilessia. Esistono tuttavia dei pattern elettroencefalografici, chiamati varianti epilettiformi benigne (BEVs) (Drury e Beydoun 1993, Westmoreland 1996), in genere non associati ad epilessia né ad altre condizioni patologiche. La loro presenza spesso crea problemi di diagnostica differenziale con conseguenti inutili terapie anticomiziali protratte e perfino definizioni errate di farmacoresistenza.

Riportiamo il caso di un paziente di 27 anni con anamnesi familiare negativa per epilessia, sviluppo psicomotorio nella norma e negatività neuroradiologica, che all'età di 12 anni, in coincidenza di stress fisico e mentale, ha cominciato a presentare episodi caratterizzati da nausea, vertigini e sensazione di "calore ascendente alla testa" associati a modica confusione residua. Tali episodi si sono ripetuti negli anni, sempre di breve durata, a frequenza variabile, in assenza di fattori scatenanti. I tracciati effettuati, sin dalla nostra prima osservazione all'età di 14 anni, hanno evidenziato un'attività di fondo nella norma e la presenza di sequenze parossistiche caratterizzate da ritmi lenti theta-delta, a frequenza media 4 Hz, morfologia monomorfa ed aguzza, diffusi ma con chiara prevalenza sulle regioni anteriori bilateralmente e sul vertice anteriore con bursts ad inizio e fine sincroni e durata variabile (3-30 secondi). Tali scariche si sono evidenziate in numerose registrazioni video-eeeg spontaneamente, in veglia, nelle prime fasi di sonno e al risveglio e sono risultate molto sensibili all'attivazione con iperpnea. Esse non si sono correlate alla sintomatologia riferita dal paziente o ad apparenti modificazioni cognitive in quanto ha sempre risposto in maniera consona alle richieste degli operatori con capacità di calcolo conservata e assenza di amnesia. Posto in monoterapia dapprima con vigabatrin e successivamente con valproato di sodio, il paziente pur in presenza delle anomalie eegrafiche suddette, ha riferito negli anni un buon compenso clinico. Diversi tentativi di riduzione terapeutica sono stati interrotti per apparenti riacuzie della sintomatologia e solo da un anno non assume alcuna terapia. Da allora non ha riferito altri episodi critici e le registrazioni EEG hanno messo in evidenza brevi sequenze epilettiformi solo in attivazione con iperpnea.

Il caso riportato mette in evidenza la difficoltà diagnostica di episodi con dubbia caratterizzazione epilettologica in presenza però di costante attività eegrafica parossistica difficilmente inquadrabile tra le attività inabituali o subcliniche conosciute.

*Epilessia farmacoresistente, Sindrome di Sjogren e RMN con “occhio di tigre”.
Associazione casuale o base patogenetica comune?*

C. Stipa, F. Bisulli, I. Naldi, C. Leta, L. Di Vito, F. Pittau, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Descriviamo il caso di una paziente di 52 anni, affetta da epilessia parziale farmacoresistente e con quadro RMN a tipo “occhio di tigre”, suggestivo di malattia neurodegenerativa da accumulo.

La paziente è nata a termine da parto distocico. Ha lavorato come dipendente in una scuola ed ora è in pensione. L'anamnesi familiare è negativa. Fin dall'infanzia segnala un disturbo del carattere caratterizzato da ansia e facile irritabilità. All'età di 34 anni riferisce diagnosi di Sindrome di Sjogren e successivamente di Lupus Eritematoso Sistemico. Per meglio chiarire il quadro clinico è stato eseguito ricovero in ambito reumatologico dove gli accertamenti eseguiti hanno permesso di orientare la diagnosi verso una Sindrome di Sjogren, pur non potendo escludere una sindrome autoimmune più complessa. La paziente presenta inoltre depressione del tono dell'umore ed è stata più volte valutata in ambito psichiatrico in seguito a numerosi tentativi di suicidio. Ad undici anni, in coincidenza con il menarca, la paziente ha presentato il primo episodio critico nel sonno, descritto come convulsivo. Nei giorni successivi si sono presentati altri episodi, sempre nel sonno, ad analoga semeiologia. L'EEG evidenziava “marcati segni di sofferenza cerebrale profonda a prevalente proiezione posteriore destra”; il liquor era nella norma e tutti gli altri accertamenti sono risultati negativi ad eccezione di un elevato titolo anti-streptolisinico. Da allora la paziente riferisce due tipi di crisi. Il primo, caratterizzato da sensazione di sentir “tirare” l'arto superiore sinistro associata a parestesie allo stesso arto e sensazione di sbandamento, non si è più verificato dai 36 anni. Il secondo tipo era caratterizzato da un'aura uditiva bilaterale isolata o seguita da una secondaria generalizzazione. La frequenza di questi episodi era plurimensile fino ai 47 anni quando sono scomparsi. Dai 47 anni presenta episodi che esordiscono con una sensazione epigastrica ascendente associata a forte senso di ansia e fame d'aria, talora seguita da crisi convulsiva. Frequenza plurimensile con scarsa risposta ai farmaci.

L'esame obiettivo neurologico ha evidenziato nistagmo, disdiadococinesia e difficoltà nell'esecuzione della marcia a tandem. L'EEG intercritico mostra anomalie epilettiformi nelle regioni temporali destre, meglio evidenti durante brevi episodi di assopimento. Ai test neuropsicologici è emerso un assetto psicologico caratterizzato da problemi di controllo degli impulsi e tono dell'umore con note depressive, associate a tratti di irrequietezza ansiosa e difficoltà nell'instaurare relazioni sociali. Scala di intelligenza WAIS-R: QI totale 101. La RMN encefalo mostra nelle sequenze pesate T2, a livello dei globi pallidi, ipointensità di segnale nel cui contesto è visibile focale rotondeggiante iperintensità bilaterale, tipo “occhio di tigre”. Si segnala inoltre ipointensità della sostanza nigra ed in minor misura della porzione dorso-laterale del putamen e concomitante marcata atrofia cerebellare.

Il caso risulta di difficile inquadramento nosografico. Lo proponiamo per discutere il reperto neuroradiologico ed avere suggerimenti sulla possibile eziologia e su come proseguire l'iter diagnostico.



AULA MAGNA

15:45 – 17:00

Selezione dei Candidati al trattamento neurochirurgico

(Coordinatori: R. Rocchi – L. Tassi)

15:45

Epilessia focale temporale sintomatica in una bambina con lipoidroproteinosi

M. Balestri, N. Specchio, L. Fusco, S. Cappelletti, B. Bernardi, F. Vigevano (Roma)

16:03

Epilessia parziale farmaco-resistente, displasia corticale focale, punta-onda contiuno nel sonno: quali strategie chirurgiche?

S. Casciato, L. Lapenta, J. Fattouch, C. Di Bonaventura, A.E. Vaudano, M. Fanella, A. Morano, L. Lombardi, M. Manfredi, A.T. Giallonardo (Roma, Pozzilli)

16:21

Epilessia del lobo temporale destro criptogenica, farmaco-resistente ed episodi sincopali ictali

D. Marino, R. Rocchi, L. Celli, B. Pucci, M. Cososttini, I. Pesaresi, G. Vatti (Siena, Pisa)

16:39

Iter pre-chirurgico non invasivo in epilessia del lobo parietale

E. Osanni, M. Gubernale, L. Antoniazzi, L. Grazian, P. Bonanni (Conegliano, Treviso)

Epilessia focale temporale sintomatica in una bambina con lipoidroproteinosi

M. Balestri, N. Specchio, L. Fusco, S. Cappelletti, B. Bernardi, F. Vigevano

U.O. Complessa di Neurologica-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Riportiamo il caso di una paziente con lipoidroproteinosi (Malattia di Urbach-Wiethe o ialinosi cutanea-mucosa), per la rarità dell'esordio delle crisi in età infantile e la farmacoresistenza.

La lipoproteinosi è una malattia autosomica recessiva, dovuta ad una mutazione del gene ECM1, sul cromosoma 1q21, che determina la perdita di funzione nel gene della proteina 1 della matrice extracellulare. Si manifesta in genere nella prima infanzia con raucedine, seguita da cicatrici vaiolo-simili e acneiformi, infiltrazione e ispessimento della cute e di alcune mucose. Sono stati descritti circa 250 casi nel mondo. L'esame istologico e ultrastrutturale evidenzia un deposito diffuso di materiale simil-ialino e l'interruzione/duplicazione della membrana basale localizzata attorno ai vasi sanguigni e nella giunzione dermo-epidermica. Altre manifestazioni a localizzazione extracutanea includono l'epilessia, descritta nel 75% dei casi, ma raramente ad esordio infantile, in associazione alla presenza di calcificazioni temporali bilaterali, dell'amigdala o ippocampo e meno frequentemente ritardo psicomotorio o disturbi psichiatrici.

Studio della paziente con raccolta accurata della anamnesi, registrazione delle crisi con LTM video/EEG, valutazione cognitiva, esame di RM cerebrale.

Bambina di 7 anni, con regolare sviluppo psicomotorio. Dagnosi all'età di 4 anni per una disfonia e eruzioni cutanee. La paziente è giunta alla nostra osservazione nell'ottobre 2011 per la comparsa, alcuni mesi prima, di episodi parossistici anamnesticamente caratterizzati da sensazione di paura, costrizione alla gola, difficoltà respiratorie, avverte verbalmente, riferisce talora di vedere "cose già avvenute" con successiva cefalea, "mal di pancia", calore, necessità di sbadigliare e poi sonnolenza. Frequenza plurimensile e poi plurisettimanali. L'EEG intercritico ha mostrato la presenza di anomalie lente in regione temporale destra. La RMN encefalo ha mostrato calcificazioni bilaterali sulle regioni amigdalee). La monitoraggio Video-EEG ha permesso la registrazione numerose crisi/die, sia in veglia che in sonno, di lunga durata (3-4 minuti) in cui la bambina riferisce una sensazione non definita periombelicale, può portare la mano allo stomaco, poi avverte i genitori, stringendo ad uno di loro la mano, esegue ordini semplici sia all'inizio che durante la crisi. Il correlato EEG mostra in tutti gli episodi registrati una scarica di attività theta ipersincrona sulle derivazioni temporali di destra, talora con diffusione alle regioni parietali dello stesso emisfero e posteriori controlaterali. La valutazione enurocognitiva è risultata nella norma. Appare resistente alle terapie.

Apriamo la discussione su una eventuale prospettiva chirurgica per la partenza unilaterale delle crisi in paziente attualmente farmacoresistente, ma con lesione temporale mesiale bilaterale.

Epilessia parziale farmacoresistente, displasia corticale focale, punta-onda continuo nel sonno: quali strategie chirurgiche?

S. Casciato¹, L. Lapenta¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, A.E. Vaudano¹, M. Fanella¹, A. Morano¹, L. Lombardi¹, M. Manfredi^{1, 2}, A.T. Giallonardo¹

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche e ²Istituto Neuromed di Pozzilli (IS), Università di Roma “La Sapienza”

Case report. Presentiamo il caso di una paziente di 23 anni seguita presso il nostro Centro con diagnosi di epilessia focale sintomatica farmacoresistente. La ragazza ha presentato dall'età di 6 anni episodi morfeici con semeiologia di difficile ricostruzione, apparentemente generatizzati d'ambliè, a frequenza plurimensile, da subito farmacoresistenti nonostante diverse politerapie utilizzate. All'età di 10 anni comparsa di episodi anche diurni caratterizzati da precoce disturbo fasico “...non riusciva a parlare, si inceppava...” seguiti da rottura del contatto e incostante irrigidimento tonico e caduta a terra. In storia fisiologica e familiare non emergono fattori di rischio per epilessia né altre patologie di rilievo ad eccezione di sporadici episodi di convulsioni febbrili semplici in età infantile.

Lo studio neuroradiologico (RM encefalo) ha evidenziato la presenza di una malformazione dello sviluppo corticale a tipo displasia corticale focale localizzata in sede fronto-temporale sinistra.

Nel corso degli anni la semeiologia degli episodi sembra essersi modificata, con la comparsa di crisi polimorfe: fugaci episodi di “staring” seguiti da deviazione tonica dello sguardo a sinistra, episodi morfeici caratterizzati da automatismi gestuali complessi “...si alza, rassetta il letto, si aggiusta il pigiama...”, crisi caratterizzate da apertura degli occhi, espressione impaurita, deviazione dello sguardo a sinistra, seguiti da “scodincolamento” del bacino. Da circa 3 anni comparsa di manifestazioni soggettive inaugurali descritte come “...una scossa elettrica dalla testa fino al torace...” talora con risveglio dal sonno spontaneo, cui segue spesso cefalea pulsante occipitale di grado severo.

Una monitorizzazione AEEG ha confermato un pattern già presente negli EEG anamnestici, caratterizzato da quadro di anomalie specifiche a tipo punta-onda e punte lente ad espressione emisferica sinistra o bilaterale, ad andamento pressochè continuo (a tipo POCS); gli EEG intercritici mostrano floride anomalie lente e specifiche, talora in sequenze prolungate, localizzate in sede frontale sinistra. Il monitoraggio Video-EEG ha permesso di documentare crisi ad esordio frontale sinistro con un pattern clinico complessivamente di tipo ipermotorio. Nonostante le numerose politerapie utilizzate, gli episodi critici continuano a presentarsi a frequenza plurisettimanale/giornaliera, spesso strutturati in grappoli. Al momento non sembrano ancora emergere disturbi della sfera cognitiva. La paziente ha eseguito anche lo studio EEG/fMRI per la definizione del correlato emodinamico delle anomalie epilettiche e lo studio fMRI per il mapping delle aree del linguaggio. Il caso appare molto interessante dal punto di vista elettro-clinico e neuroimaging, nonché adatto ad una discussione in chiave chirurgica.

Epilessia del lobo temporale destro criptogenica, farmacoresistente ed episodi sincopali ictali

D. Marino, R. Rocchi, L. Celli, B. Pucci, M. Cososttini, I. Pesaresi*, G. Vatti*

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Sensoriali, AOU Senese

**SOD Neuroradiologia, AOU Pisana*

Descriviamo il caso di una donna di 48 anni affetta da epilessia esordita all'età di 17 anni. Per un breve periodo, all'inizio della malattia, gli episodi si potevano manifestare con un disturbo visivo a tipo amaurosi della durata di alcuni secondi. Successivamente le crisi hanno assunto una semeiologia compatibile con un esordio dal lobo temporale caratterizzate da blocco dell'azione, in assenza di prodromi, automatismi gestuali più evidenti agli arti di destra, talora una postura distonica all'arto superiore sinistro. A parte un periodo di 5 anni libero da crisi coinciso con l'assunzione di Vigabatrina, gli episodi sono risultati resistenti al trattamento anticomiziale. Da oltre un anno le crisi talvolta si complicano con episodi di perdita di conoscenza con caduta a terra, flaccida, associata a pallore ed ipotensione. La paziente è stata recentemente ammessa al nostro centro per una valutazione prechirurgica. Lo studio Video EEG ha documentato una florida attività intercritica di significato epilettiforme a carico della regione temporale medio posteriore destra unitamente a più rare anomalie, asincrone, a carico del lobo temporale controlaterale. L'esordio della scarica critica risulta localizzato costantemente nel lobo temporale di destra. Durante una delle crisi è stata registrata una bradicardia accompagnata da una sincope. L'episodio si è verificato mentre era in corso una registrazione ECG secondo Holter che ha permesso uno studio del sistema neurovegetativo. La RMN encefalo a 1.5 T non ha mostrato la presenza di lesioni. La paziente ha inoltre effettuato RMN encefalo a 3 T, RMN funzionale per mappare le aree del linguaggio ed aree di incremento del segnale BOLD correlate all'attività parossistica intercritica. Lo studio prechirurgico non invasivo non ha permesso l'individuazione certa della zona epilettogena. La paziente è al momento candidata ad uno studio invasivo mediante Stereo EEG. I punti che intendiamo discutere riguardano:

Possibile indicazione chirurgica sulla base dei dati non invasivi

Rischio di SUDEP in relazione anche ai tempi di attesa per lo studio invasivo e l'intervento.

Iter pre-chirurgico non invasivo in epilessia del lobo parietale

E. Osanni, M. Gubernale, L. Antoniazzi, L. Grazian, P. Bonanni*

IRCCS “E.Medeo” Polo di Conegliano

**NPI Ospedale di Treviso*

Paziente di 12 anni con Epilessia Parziale Sintomatica in displasia corticale

Familiarità per Epilessia

Secondogenito, gravidanza normodecorsa. Perinatalità nella norma.

Sviluppo psicomotorio regolare. Scolarità regolare. Destrimane.

Dall'età di 8-9 anni episodi di dolore addominale periombelicale, seguito da sensazione di deglutire, parziale alterazione della coscienza, eloquio conservato con qualche incoerenza, iperemia al volto, con modifica dell'espressione, ipertono in flessione con lieve adduzione e sollevamento dell'ASsn.

A 10 anni persistenza di episodi caratterizzati da dolore addominale e sensazione di “estraneità”; in taluni casi sensazione di “vedere i genitori lontani”.

A 11 anni crisi più frequenti, caratterizzate da sensazione soggettiva di dover girare e successiva rotazione del capo e talora del corpo verso dx, poi a sx, della durata di pochi secondi.

Tali crisi versive diventavano progressivamente più frequenti, plurisettimanali, in cluster di 5/die.

Esami eseguiti:

EEG in deprivazione di sonno attività lenta e puntata in sede temporo mediana destra, talora evidenti anomalie a tipo di PO.

Successivi controlli EEG: anomalie FP dx in veglia e sonno.

RMN cerebrale: in sede parietale posteriore paramediana dx, in corrispondenza del solco sub parietale, al davanti del precuneo, area corticale di alterato segnale di 18 mm di massimo diametro con areole similcistiche che non si modificano dopo mdc; non significativa l'analisi spettroscopica. Quadro compatibile con displasia corticale.

Prima valutazione NPS all'inizio della terapia: quadro nella norma se si esclude una ricostruzione della figura di Rey ai limiti inferiori.

Terapie effettuate: CBZ, TPM, LEV in monoterapia e in add-on con scarsa risposta.

Ripetuta RMN encefalo con RMN funzionale per aree motorie: conferma del quadro neuro radiologico descritto, in assenza di enhancement dopo MDC. Il paziente esegue correttamente il compito di finger tapping, con attivazione significativa di clusters delle aree motorie della mano, distanti dalla displasia.

Ricovero per valutazione pre-chirurgica non invasiva:



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

Monitoraggio VEEG prolungato di sette giorni in fase di sospensione di topiramato e 30 mg/kg/die di levetiracetam: attività intercritica a tipo di PL-onde aguzze di basso voltaggio isolate o in treni ritmici in sede centroparietale dx, talora bilaterali sincrone e al vertice medio-posteriore, più evidenti in sonno in fase REM inizialmente e solo nei gg successivi anche nelle fasi di sonno NREM e in veglia.

Registrati numerosi episodi critici maggiori e a minima con focalità parietotemporale dx.

Valutazione NPS di controllo a distanza di 3-4 anni dall'esordio epilessia in fase di crisi plurisettimanali:

dotazione intellettiva connotata da una maggiore efficacia della componente verbali; il profilo cognitivo documenta difficoltà di tipo gnosico visivo, della memoria a breve termine visuospatiale e lungo termine visiva.

Vista la concordanza dei dati raccolti tra la lesione documentata in RMN encefalo e gli episodi critici registrati, il profilo funzionale e dall'altra parte il ritardato e scarso coinvolgimento delle aree del linguaggio e delle aree motorie all'interno della manifestazione critica, il peggioramento del quadro NPS, si propone il percorso di valutazione chirurgica.



AULA MAGNA

17:00 – 18:30

Soluzioni NCH e follow-up

(Coordinatori: *C. Barba – C.E. Marras*)

17:00

Aspetti "inattesi" dell'emisferotomia

L. Tassi, R. Mai, S. Francione, F. Gozzo, M. Cossu, G. Lo Russo (Milano)

17:18

Associazione di lesione post-traumatica e displasia corticale focale in epilessia temporale farmaco-resistente trattata chirurgicamente: displasia focale "acquisita" a possibile genesi post-traumatica?

G. Marucci, G. Rubboli, M. Martinoni, M. Paradisi, L. Volpi, P. Riguzzi, R. Michelucci, M. Giuliani (Bologna)

17:36

Epilessie occipitali chirurgiche e campo visivo: come preservarlo utilizzando un approccio diagnostico multi-modale

S. Francione, V. Gnatkowsky, A. Moscato, R. Campostrini, I. Sartori, R. Rocchi, G. Lo Russo, G. Vatti, M. de Curtis (Milano, Prato, Siena)

17:54

Tumori neuro-gliali e displasie corticali focali: due co-inquilini "fastidiosi" del lobo temporale. Quale percorso intraprendere per il migliore outcome?

S. Casellato, G. Nieddu, M.E. Piras, B. Salis, D. Simula, M. Tondi, L. Tassi (Sassari, Milano)

18:12

Emisferotomia funzionale in paziente con epilessia farmaco-resistente ad etiologia post-traumatica

F. Mari, F. Giordano, C. Barba, L. Genitori, R. Guerrini (Firenze)

18:30

Test ECM per la valutazione dell'apprendimento

Aspetti "inattesi" dell'emisferotomia

L. Tassi, R. Mai, S. Francione, F. Gozzo, M. Cossu, G. Lo Russo

“Centro per la Chirurgia dell'Epilessia “Claudio Munari”. Ospedale Niguarda Ca' Granda – Milano

Scopo della presentazione è analizzare risultati “inattesi” in due casi diametralmente opposti per eziologia, patologia istologica e risultato chirurgico. Si tratta di due pazienti, entrambi sottoposti ad emisferotomia funzionale per patologie diverse e seguiti nel nostro Centro.

La prima paziente è una donna di 29 anni con diagnosi di encefalite di Rasmussen, sottoposta a cortectomia frontale destra a 25 anni, con iniziali buoni risultati per qualche mese e poi ricomparsa di crisi anche in grappoli, che necessitano il ricovero in Rianimazione. All'arrivo nel nostro Centro è in stato di male; quindi viene intubata e dopo pochi giorni sottoposta ad emisferotomia funzionale. Assenti deficit neurologici prima dell'intervento. La diagnosi istologica conferma l'encefalite di Rasmussen.

Il secondo paziente è un bambino di 11 anni, affetto da Sindrome di Di George e polimicrogiria emisferica destra. Operato a pochi mesi per correzione malformazione cardiaca. Poche le crisi ma presenza di ESES e grave deterioramento cognitivo. Sottoposto a emisferotomia funzionale con conferma della diagnosi istologica di polimicrogiria.

Per la paziente 1 ottima evoluzione dai punti di vista epilettologico, fino a 24 mesi dall'intervento quando in corso di scalo terapeutico ricomparsa di crisi a indubbia partenza dall'emisfero disconnesso, che appare tale anche ad un'analisi dettagliata post-operatoria. Grave il deficit funzionale neurologico.

L'outcome del paziente 2 invece, appare decisamente più favorevole. Il bambino guadagna, nonostante la tarda età all'intervento, 10 punti di QI solo sei mesi dopo l'intervento. La sfumata emiparesi presente prima dell'intervento rimane invariata dopo, e la terapia antiepilettica è già stata sospesa.

Entrambi i pazienti hanno presentato outcome epilettologico, neurologico e cognitivo inabituali per il tipo di eziologia. Si discuteranno i dati anatomo-elettro-clinici di entrambi.

Associazione di lesione post-traumatica e displasia corticale focale in epilessia temporale farmacoresistente trattata chirurgicamente: displasia focale “acquisita” a possibile genesi post-traumatica?

G. Marucci^o, G. Rubboli, M. Martinoni#, M. Paradisi§, L. Volpi*, P. Riguzzi*, R. Michelucci*, M. Giulioni#*

^oServizio di Anatomia Patologica, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, Università di Bologna, Ospedale Bellaria

#Unità di Neurochirurgia e Neurologia, IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

§BioPharmaNet-DIMORFIPA, Università di Bologna

Studi recenti hanno evidenziato che dopo forme severe di lesioni cerebrali, compreso il trauma cranico, si può avere un aumento della neurogenesi nella Zona Subventricolare e nel Giro Dentato, dimostrando la presenza di processi di neurogenesi nel cervello umano adulto. Tali dati sembrano indicare che disordini della migrazione neuronale, originanti da neurogenesi aberranti, possono verificarsi anche in età adulta (displasia corticale “acquisita”).

Riportiamo il caso di una donna di 42 anni che all’età di 18 anni ha subito un trauma cranico severo, con focolaio lacero-contusivo del lobo temporale destro. A 35 anni la paziente ha sviluppato un’epilessia temporale farmaco-resistente con crisi ad origine temporo-mesiale destra.

La RM mostrava area malacica e gliosi del lobo temporale destro. La paziente è stata sottoposta ad una resezione temporale antero-mesiale destra. Il tessuto chirurgico asportato è stato sottoposto ad esame istologico e ad esame culturale finalizzato alla generazione di neurosfere.

L’esame istologico ha mostrato tessuto gliotico post-traumatico, adiacente al quale si sono osservate anomalie della laminazione corticale (FCD Tipo IIIId secondo la recente Classificazione della ILAE Commission). L’esame in vitro delle neurosfere ha mostrato un elevato livello di proliferazione delle cellule staminali neurali derivate dal Giro Dentato.

Tali risultati suggeriscono che anche nell’uomo adulto i traumi cranici possono stimolare un’abnorme neurogenesi riparativa, come descritto nei modelli animali, generando una displasia corticale epilettogena “acquisita”.

Epilessie occipitali chirurgiche e campo visivo: come preservarlo utilizzando un approccio diagnostico multi-modale

S. Francione^a, V. Gnatkowsky^b, A. Moscato^c, R. Campostrini^d, I. Sartori^a, R. Rocchi^e, G. Lo Russo^a, G. Vatti^e, M. De Curtis^b

^a*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari". Ospedale Niguarda Ca' Granda – Milano.*

^b*Unità di Neurofisiologia ed Epilettologia Sperimentale. Fondazione Istituto Neurologico "Carlo Besta" – Milano*

^c*S.C. Fisica Sanitaria. Ospedale Niguarda Ca' Granda – Milano*

^d*Centro Epilessie, U.O. Neurologia. Ospedale "Misericordia e Dolce", ASL 4 – Prato*

^e*Dipartimento di Scienze neurologiche e Sensoriali AOU Senese – Siena*

La chirurgia dell'epilessia nella regione posteriore del cervello, ed in particolar modo nel lobo occipitale, è frequentemente gravata da deficit a carico del campo visivo. Ciò è legato sia alla complessità della diagnosi di localizzazione all'interno del lobo occipitale, che spesso non consente una precisa distinzione tra epilessie esclusivamente occipitali laterali ed epilessie olo-occipitali, sia alla presenza delle vie ottiche, frequentemente interrotte anche in caso di interventi limitati alla corteccia dorso-laterale.

Presentiamo il caso di una paziente operata all'età di 16 anni per un'epilessia occipito-temporale dorso-laterale destra, con scomparsa delle crisi senza alcun deficit del campo visivo.

Tale risultato è stato raggiunto grazie ad un'esplorazione Stereo-EEG con elettrodi intracerebrali impiantati nella metà posteriore dell'emisfero destro. I dati Stereo-EEG sono stati analizzati in maniera ispettiva e mediante l'utilizzo di un software per l'analisi del segnale sviluppato all'Istituto Neurologico C. Besta, consentendo di identificare con precisione la Zona Epilettogena solo a livello delle strutture dorso-laterali occipitali e temporali posteriori. Nel corso della Stereo-EEG sono state inoltre praticate le stimolazioni elettriche intracerebrali a bassa ed alta frequenza con la possibilità sia di indurre degli episodi critici identici agli spontanei che di identificare la corteccia visiva e le vie visive. La valutazione della funzione visiva è stata completata con l'esecuzione di potenziali evocati visivi da flash e da pattern, raccolti attraverso gli elettrodi intracerebrali. Infine, la realizzazione di sequenze DTI in RM cerebrale ha permesso la visualizzazione diretta delle vie visive e la loro rappresentazione all'interno del microscopio operatorio, consentendo al chirurgo di evitarne l'interruzione durante l'intervento.

Tumori neuro-gliali e displasie corticali focali: due co-inquilini "fastidiosi" del lobo temporale. Quale percorso intraprendere per il migliore outcome?

S. Casellato¹, G. Nieddu¹, M.E. Piras¹, B. Salis¹, D. Simula¹, M. Tondi¹, L. Tassi²

*Istituto di Neuropsichiatria Infantile-AOU Sassari - Centro Regionale per l'Epilessia¹
Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "C.Munari"- Ospedale Niguarda Cà Granda,
Milano²*

I tumori neurogliali, in particolare i tumori neuroepiteliali disembrionoplastici (DNET) e i gangliogliomi, sono lesioni spesso correlate ad epilessia intrattabile. Dai dati di letteratura si evince una frequente associazione tra queste lesioni e le displasie corticali focali (FCD type IIIb), in particolare quando la localizzazione dei tumori interessa le strutture presenti nella porzione mesiale del lobo temporale.

E' possibile ipotizzare un'intrinseca epilettogenicità del tessuto tumorale ma, l'elevata associazione con le displasie corticali focali e il miglior outcome per l'epilessia negli interventi di lesionectomia associata alla cortectomia, attribuirebbero alla FCD un ruolo chiave nei meccanismi epilettogenici. Per questo motivo, l'approccio chirurgico verosimilmente risolutivo per l'epilessia, consisterebbe nell'associare la lesionectomia alla cortectomia temporale, la cui estensione si deve basare sui dati anatomico-elettro-clinici.

Presentiamo 4 casi clinici, di età compresa tra 1.9 anni e 16.8 anni, giunti presso il nostro Istituto dal maggio 2007 all' agosto 2010, per l' improvvisa comparsa di crisi epilettiche pluriquotidiane.

In tutti e quattro i casi, l'elettroencefalogramma intercritico e in due casi quello critico ha mostrato una focalità temporale suggestiva, insieme alla storia clinica, per una secondarietà dell'epilessia. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ha documentato in tutti i pazienti una lesione temporale interpretata, in prima ipotesi, come di probabile natura neurogliale e approccio, in tre casi, con un intervento di lesionectomia. In nessuno di questi tre casi, la RMN si è rivelata sensibile nell'evidenziare la displasia corticale associata: orientativi in questo senso, sono stati invece gli EEG intercritici eseguiti nel follow up post-chirurgico, che documentavano la persistenza immutata della focalità sulla regione temporale; questo dato si è associato, sino ad ora in due pazienti, alla ricomparsa di crisi epilettiche. Per tale motivo, si è deciso di richiedere, per tutti e tre i pazienti, un parere sulla documentazione neuroradiologica post-chirurgica presso un centro specializzato per la chirurgia dell'epilessia. Si è così evidenziato, in tutti e tre i casi, la presenza della displasia corticale associata, suggerendo la cortectomia come unico approccio chirurgico terapeutico per l'epilessia (già presente per due pazienti e probabile per il terzo).

Forti dell'esperienza su questi tre pazienti, abbiamo assunto un atteggiamento diverso per il quarto e ultimo paziente, che è stato inviato sin dal momento della diagnosi neuroradiologica della lesione tumorale presso un centro della chirurgia dell'epilessia. Questo paziente è l'unico che ha potuto beneficiare di un buon outcome elettroclinico.

In relazione alla nostra progressiva acquisizione di conoscenze sull'argomento, l'invio e l'approccio chirurgico sono stati differenti per i quattro pazienti con un outcome, anche relativamente all'epilessia, che è stato verosimilmente condizionato da queste due variabili. Questa nostra esperienza, anche se confinata a pochi casi clinici, ci sembra tuttavia significativa per aprire un dibattito circa l'opportunità e la necessità di un protocollo che insieme guidi l'epilettologo per il corretto invio e garantisca il miglior outcome per il paziente.

Emisferetomia funzionale in paziente con epilessia farmaco-resistente ad etiologia post-traumatica

F. Mari, F. Giordano, C. Barba, L. Genitori, R. Guerrini

Dipartimento Neurosensoriale, AOU A Meyer, Firenze

Riportiamo il caso di un paziente di 12 anni con epilessia focale sintomatica di un esteso danno post-traumatico emisferico destro. La storia del paziente ha inizio ad 1 anno con un importante trauma cranico accidentale con ematoma subdurale acuto emisferico destro (drenato nelle successive 24 ore). Residuava quadro anatomico di danno atrofico cortico-sottocorticale destro (con danno della sostanza bianca sottocorticale frontale bilaterale), epilessia focale sintomatica farmaco-resistente, lieve emisindrome piramidale sinistra, emianopsia laterale omonima sinistra ed un rilevante quadro cognitivo comportamentale caratterizzato da iperattività, disturbo dell'attenzione ed autoaggressività. Ricoverato presso il nostro reparto per eseguire studio pre-chirurgico eseguiva monitoraggio Video-EEG che permetteva di evidenziare abbondanti anomalie parossistiche multifocali (con incostante prevalenza destra) e di registrare episodi a tipo crisi tonico asimmetrica con dubbio esordio della scarica in sede emisferica anteriore destra. Veniva posta indicazione ad eseguire emisferetomia funzionale (l'intervento veniva eseguito con approccio extraventricolare). Nel post-operatorio, si osservava un transitorio peggioramento dell'emisindrome sinistra (soprattutto a carico dell'arto inferiore). A 3 anni di distanza non si osservano episodi critici, il recupero del deficit è stato pressoché completo, netto appare inoltre il miglioramento del quadro comportamentale e cognitivo. L'emisferetomia funzionale si conferma una efficace opzione chirurgica nei pazienti con epilessie resistenti legate a danno emisferico anche in presenza di lesioni bilaterali alla MRI e di un paziente che, pur presentando un danno neurologico strutturato, aveva un'età in cui il recupero dell'eventuale deficit poteva risultare più difficoltoso. Infine, l'approccio chirurgico utilizzato (emisferetomia funzionale con approccio verticale extraventricolare) si è dimostrato privo di complicanze neurochirurgiche sia in fase acuta che cronica.