

# 38° Congresso Nazionale



Genova 10 - 12 Giugno 2015  
Centro Congressi Porto Antico di Genova  
Magazzini del Cotone



## Libro degli Abstract



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Comunicazioni libere

## *“Clinica Adulti”*



## *Pattern prognostici dell'epilessia in una popolazione dell'Italia del Nord*

*E. Beghi<sup>1</sup>, G. Giussani<sup>1</sup>, V. Canelli<sup>1</sup>, E. Bianchi<sup>1</sup>, C. Franchi<sup>1</sup>, A. Nobili<sup>1</sup>, G. Erba<sup>1,2</sup>, EPIRES Group\**

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

*<sup>2</sup> Department of Neurology, SEC, University of Rochester, Rochester, NY, United States*

Scopo dello studio è stato esaminare differenti modelli prognostici in una popolazione con diagnosi di epilessia.

123 medici di medicina generale della provincia di Lecco hanno identificato i propri pazienti con epilessia durante il periodo 2000-2008. La diagnosi ha avuto conferma neurologica. Sono stati definiti 4 modelli prognostici: 1. Remissione (2+ anni) precoce; 2. Remissione tardiva; 3. Remissione seguita da recidive; 4. Mai remissione. Sono stati inclusi nelle analisi i pazienti con almeno 5 anni di osservazione.

Sono stati inclusi nelle analisi i dati di 527 pazienti con diagnosi di epilessia. 101 (19.2%) sono entrati in remissione entro due anni e sono rimasti liberi da crisi fino all'ultima osservazione (remissione precoce); 175 (33.2%) sono entrati in remissione dopo due anni e sono rimasti liberi da crisi fino all'ultima osservazione (remissione tardiva); 85 (16.1%) sono entrati in remissione ma hanno recidivato durante l'osservazione (remissione con recidive); 166 (31.5%) non sono entrati in remissione. La distribuzione dei pazienti nei diversi pattern prognostici varia con la sindrome epilettica ( $p=0.0076$ ).

Quasi il 30% dei pazienti con epilessia nella popolazione generale non va in remissione per almeno due anni. La sindrome epilettica può influire significativamente sulla probabilità di remissione.



## *Modelli prognostici dell'epilessia farmacoresistente e non farmacoresistente in una popolazione ben definita*

*G. Giussani<sup>1</sup>, V. Canelli<sup>1</sup>, E. Bianchi<sup>1</sup>, C. Franchi<sup>1</sup>, A. Nobili<sup>1</sup>, G. Erba<sup>1,2</sup>, E. Beghi<sup>1</sup>, EPIRES Group\**

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

*<sup>2</sup>Department of Neurology, SEC, University of Rochester, Rochester, NY, United States*

L'International League Against Epilepsy definisce la farmaco resistenza come il fallimento di almeno 2 farmaci correttamente somministrati. Scopo dello studio è stato confrontare la prognosi dell'epilessia farmacoresistente (EFR) rispetto all'epilessia non farmacoresistente (ENFR) in una popolazione ben definita.

123 medici di medicina generale della provincia di Lecco hanno identificato i propri pazienti con EFR (ILAE, 2010) ed ENFR durante il periodo 2000-2008. Sono stati definiti e confrontati 4 modelli prognostici: 1. Remissione (2+ anni) precoce; 2. Remissione tardiva; 3. Remissione seguita da recidive; 4. Mai remissione. Sono stati inclusi nelle analisi i pazienti con almeno 5 anni di osservazione.

Sono stati inclusi nelle analisi i dati di 527 pazienti residenti con diagnosi di epilessia, 79 con diagnosi di EFR (15%). Modello 1: 1 paziente (1.3%) EFR vs. 100 pazienti ENFR (22.3%). Modello 2: 9 EFR (11.4%) vs. 166 ENFR (37.1%). Modello 3: 14 EFR (17.7%) vs. 71 ENFR (15.9%). Modello 4: 55 EFR (69.6%) vs 111 ENFR (24.8%).

La diagnosi EFR non preclude la possibilità di entrare in remissione nel follow-up. La distribuzione dei pazienti nei diversi pattern prognostici differisce significativamente tra EFR e ENFR ( $p < 0.0001$ ).



***Prognosi a lungo termine dell'epilessia (PRO-LONG). Studio retrospettivo multicentrico di modelli prognostici in pazienti di nuova diagnosi***

*S. Beretta<sup>1,2</sup>, E. Beghi<sup>3</sup>, E. Bianchi<sup>3</sup>, C. Zanchi<sup>1</sup>, D. Carone<sup>1</sup>, M. Pirovano<sup>1</sup>, C. Trentini<sup>1</sup>, G. Padovano<sup>1</sup>, M. Colombo<sup>1</sup>, G. Bogliun<sup>1</sup>, C. Ferrarese<sup>1,2</sup>; per il gruppo di studio PRO-LONG*

<sup>1</sup> *Centro Epilessia, AO San Gerardo, Università di Milano Bicocca, Monza*

<sup>2</sup> *Centro di Neuroscienze di Milano (NeuroMi)*

<sup>3</sup> *IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

Scopo dello studio PRO-LONG è valutare la prognosi a lungo termine secondo pattern pre-definiti in pazienti con epilessia di nuova diagnosi.

Lo studio retrospettivo multi-centrico nazionale si propone di reclutare 1000 pazienti seguiti per almeno 10 anni. Viene presentata l'analisi ad interim dei primi 504 pazienti con un follow-up medio di 15 anni. Sono stati raccolti dati clinico-strumentali e periodi di remissione (assenza di crisi per almeno 1 anno all'ultima osservazione), inquadrando i pazienti in quattro pattern: remissione precoce, remissione tardiva, recidivante-remittente, no remissione.

Il 29.2% dei pazienti va incontro a remissione (precoce o tardiva), il 61.9% presenta un pattern recidivante-remittente con almeno 1 anno di remissione e l'8.9% non presenta remissioni. L'analisi multivariata mostra che la probabilità di remissione (precoce o tardiva) si riduce con l'aumentare dell'età di esordio ( $p=0.0334$ ), della durata di malattia alla diagnosi ( $p=0.0277$ ) e del numero di farmaci utilizzati ( $p<0.0001$ ). La sindrome epilettica e l'eziologia non mostrano un effetto consistente sulla prognosi.

La remissione a lungo termine dell'epilessia interessa circa un terzo dei pazienti di nuova diagnosi e può essere prevista sulla base delle caratteristiche demografico-cliniche del soggetto.



## *Oligoepilessia: sindrome o decorso benigno di sindromi differenti ?*

*C.G. Leonardi<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, L. Mumoli<sup>2</sup>, A. Labate<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup> *Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro*

L'oligo-epilessia è una condizione clinica caratterizzata da rarità di ricorrenza di crisi epilettiche e la sua classificazione rimane incerta. Obiettivo dello studio è valutare se l'oligo-epilessia costituisca una vera e propria sindrome o se rappresenti una modalità di decorso di differenti sindromi epilettiche.

Sono stati valutati retrospettivamente 1067 pazienti con i seguenti criteri di inclusione: diagnosi di epilessia, durata di malattia di almeno dieci anni, follow-up di almeno tre anni. Criteri di esclusione: coesistenza di crisi psicogene, storia naturale di malattia inferiore a 5 anni. I soggetti sono stati divisi in due gruppi: oligo-epilessia (frequenza crisi <1/anno per i primi 5 anni di malattia), controlli (non oligo-epilessia: frequenza crisi >1/anno nello stesso periodo).

Sono stati considerati 163/1067 pazienti: 49 con oligo-epilessia, 114 controlli. Non sono state osservate significative differenze nella distribuzione delle diverse sindromi epilettiche. L'eziologia criptogenetica risultava predittiva di oligo-epilessia (OR 2.14; CI95%:1.08-4.23;p=0.02). I soggetti con oligo-epilessia differivano dai controlli in termini di: durata follow-up (media 7.0+3.6 vs 9.2+4.9 anni: p=0.004), libertà da crisi all'ultimo follow-up (67% vs 39.5%; p=0,001).

L'oligo-epilessia non costituisce una sindrome epilettica ben distinta. L'eziologia sconosciuta predice un andamento benigno delle epilessie con storia naturale di lunga durata.



***Outcome a lungo termine nella TLE associata a sclerosi dell'ippocampo: relazione con la neuropatologia in accordo con la classificazione ILAE***

*F. Deleo<sup>1</sup>, R. Garbelli<sup>2</sup>, G. Milesi<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>2</sup>, M. Bramerio<sup>3</sup>, N. Colombo<sup>4</sup>, L. D'Incerti<sup>5</sup>, F. Villani<sup>3</sup>, G. Lo Russo<sup>2</sup>, G. Tringali<sup>6</sup>, G. Didato<sup>1</sup>, R. Spreafico<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, <sup>5</sup>UO Neuroradiologia, <sup>6</sup>UO Neurochirurgia <sup>3</sup>, Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

*<sup>2</sup> Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", <sup>3</sup>Patologia, <sup>4</sup>Neuroradiologia, Ospedale Niguarda, Milano*

L'epilessia del lobo temporale (TLE) associata a sclerosi dell'ippocampo (HS) è una delle cause più frequenti di epilessia farmaco-resistente trattata chirurgicamente. Lo scopo del lavoro è di confrontare l'outcome epilettologico dopo trattamento chirurgico in relazione al tipo di sclerosi ippocampale.

Sono stati rivalutati retrospettivamente tutti i pazienti operati con TLE e diagnosi istologica di HS. Sono stati inclusi solo i pazienti con almeno due anni di follow-up. Tutti i pazienti sono stati classificati in accordo con i sottotipi di HS e in relazione alla presenza di eventuali altre patologie.

Sono stati reclutati 213 pazienti, 158 HS tipo 1 (74%) e 54 tipo 2 (26%). Un solo paziente ha presentato diagnosi di HS tipo 3 e non è stato considerato nelle analisi successive. I pazienti con HS isolata sono 93 (44%), con FCD IIIa 96 (46%) e con "dual pathology" 23 (11%). Tempo mediano di follow-up 77 mesi (range 24-208). Non vi sono differenze significative nell'outcome tra i due gruppi se si considera la classe di Engel I. Se si considera invece la classe Ia, l'outcome dei pazienti con HS tipo 2 risulta globalmente migliore rispetto a quelli con HS tipo 1. In particolare i pazienti con diagnosi istologica di HS tipo 2 presentano un andamento stabile nel tempo, mentre nei pazienti con HS tipo 1 si riscontra la tendenza a peggiorare nel corso degli anni. Tale differenza è particolarmente evidente nei pazienti con HS isolata (log-rank test  $p=0.032$ ) e non è evidente quando la HS è associata ad una displasia (FCD IIIa): in quest'ultimo caso entrambi i gruppi presentano una globale tendenza a peggiorare nel tempo.

Il presente studio suggerisce che nei pazienti con TLE e HS il tipo di sclerosi ippocampale può influenzare l'outcome epilettologico a lungo termine.



## ***Possibile ruolo patogenetico della $\beta$ amiloide e del recettore D1 nelle epilessie ad esordio tardivo da causa non determinata***

C. Costa<sup>1</sup>, L. Parnetti<sup>1</sup>, M. D'Amelio<sup>2,3</sup>, A. Tozzi<sup>3,4</sup>, M. Tantucci<sup>1</sup>, A. Romigi<sup>5,6</sup>, S. Siliquini<sup>1</sup>, V. Cavallucci<sup>2,3</sup>, M. Di Filippo<sup>1</sup>, P. Mazzocchetti<sup>1</sup>, C. Liguori<sup>5</sup>, P. Eusebi<sup>1</sup>, N. Mercuri<sup>3,5</sup>, P. Calabresi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> *Clinica Neurologica, University of Perugia, Department of Medicine, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia*

<sup>2</sup> *Laboratory of Molecular Neuroscience, Medical School, Campus Bio-Medico University, Rome*

<sup>3</sup> *IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome*

<sup>4</sup> *University of Perugia, Department of Experimental Medicine, Perugia*

<sup>5</sup> *Neurophysiopathology Unit, Department of Systems Medicine, Sleep and Epilepsy Medicine Centre, Tor Vergata University and Hospital, Rome*

<sup>6</sup> *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

Dati clinici e sperimentali hanno dimostrato che il peptide amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) svolge non solo un ruolo importante nei meccanismi neurodegenerativi, ma anche nell'ipereccitabilità neuronale. E' noto come l'ipereccitabilità neuronale sia alla base delle crisi epilettiche e come il recettore della dopamina D1 possa giocare un ruolo in questa patologia. Nel nostro studio, abbiamo dosato i livelli di  $A\beta_{1-42}$  nel liquido cerebrospinale nei pazienti affetti da epilessia ad eziologia non determinata. Abbiamo, inoltre, testato in due differenti modelli di amiloidosi cerebrale, le possibili alterazioni della soglia epilettica, del recettore della dopamina e della plasticità sinaptica a livello ippocampale.

272 pazienti epilettici di età > 55 anni, sono stati valutati in questo studio. In 35 soggetti è stata posta diagnosi di epilessia da causa non determinata. In questi pazienti sono stati dosati, nel liquido cerebrospinale, i biomarcatori  $A\beta_{1-42}$ , tau totale e tau fosforilata. Gli effetti di  $A\beta_{1-42}$  e degli oligomeri amiloidi, così come la stimolazione del recettore D1 della dopamina, sono stati studiati sulla soglia epilettica mediante registrazioni elettrofisiologiche nel giro dentato ippocampale.

I livelli  $A\beta_{1-42}$  sono risultati significativamente ridotti nel liquido cerebrospinale dei pazienti affetti da epilessia da causa non determinata rispetto ai controlli. Inoltre, i livelli di  $A\beta_{1-42}$  erano significativamente ridotti nei pazienti che presentavano all'elettroencefalogramma anomalie epilettiche. Nei modelli sperimentali di amiloidosi cerebrale, abbiamo dimostrato come l' $A\beta_{1-42}$  induce l'attività epilettica attraverso un meccanismo che coinvolge un'aumentata espressione superficiale del recettore D1 della dopamina.

Nel nostro lavoro abbiamo dimostrato come l'accumulo di  $A\beta$  a livello cerebrale, nei pazienti con epilessia ad esordio in età avanzata da causa non determinata, possa contribuire ai meccanismi fisiopatogenetici che sottendono l'epilessia. Inoltre, abbiamo dimostrato, in modelli sperimentali, come il recettore della dopamina sia coinvolto in questo processo sotteso da  $A\beta$ . Questo nuovo link tra  $A\beta$  e recettore D1 della dopamina potrebbe essere un possibile nuovo target terapeutico nel trattamento delle epilessie.



***Il visual ventral stream nella percezione visiva: studio stereo-eeG in pazienti con epilessia focale farmaco resistente***

*C. Sueri<sup>1</sup>, V. Sofia<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, R. Mai*

*<sup>1</sup> Clinica Neurologica. AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania*

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

Il presente lavoro si propone di definire una correlazione anatomo – clinica delle aree cerebrali che costituiscono il "visual ventral stream", ovvero il sistema corticale deputato all'attribuzione di significato alla percezione visiva cosciente.

È stata analizzata retrospettivamente una casistica di pazienti sottoposti a stereo - EEG presso il Centro "Claudio Munari", includendo i pazienti con elettrodi esploranti la corteccia occipito – temporale e registratori attività fisiologica. Sono stati esclusi coloro con lesioni strutturali o con deficit cognitivi o psichiatrici. I dati ottenuti per stimolazione elettrica di tali regioni sono stati suddivisi sulla base dei parametri di stimolazione e dell'area anatomica indagata. Sono state analizzate le stimolazioni che hanno evocato manifestazioni cliniche.

I dati ottenuti sui 67 pazienti inclusi hanno mostrato l'associazione dei sintomi osservati (suddivisi in: allucinazioni visive, movimenti oculari, disturbi o movimenti dell'immagine e sintomi non visivi) per stimolazioni a bassa e ad alta frequenza con ciascuna delle regioni della corteccia occipito - temporale indagate.

La caratterizzazione anatomo - funzionale del ventral stream, ottenuta grazie all'utilizzo della stereo - EEG, offre gli strumenti per una più accurata anamnesi del paziente, importante per ottenere il migliore iter diagnostico-terapeutico in diversi ambiti clinici, come ad esempio nello studio prechirurgico dei pazienti con epilessia focale farmacoresistente.



## *Oscillazioni ad alta frequenza nel sistema visivo delle epilessie fotosensibili*

*G. Strigaro, G. Tondo, L. Falletta, E. Martino, C. Varrasi, R. Cantello*

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

Le oscillazioni ad alta frequenza (OAF) dei potenziali evocati visivi da singolo flash (PEV-F), ritenute di origine sottocorticale, hanno un potenziale interesse nell'indagare le basi fisiopatologiche delle epilessie fotosensibili. Abbiamo quindi misurato questa variabile in un gruppo di pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (EGI) fotosensibile, confrontandolo con uno di soggetti sani.

Abbiamo considerato 19 pazienti fotosensibili con EGI, mentre 22 soggetti sani, paragonabili per età e sesso, fungevano da controlli. I PEV-F sono stati registrati da Oz-Pz (1-1000 Hz; 10 KHz); 100 tracce per ogni stimolo venivano sottoposte ad averaging off-line. Il PEV-F veniva successivamente sottoposto a filtraggio digitale (75-175 Hz) per far emergere le OAF. Di queste, si misuravano latenza e ampiezza. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il test t di Student.

Le OAF avevano una frequenza media di circa 120 Hz. L'ampiezza media era di 0.75 uV (SD 0.35) nei controlli sani, mentre nei pazienti con EGI e fotosensibilità era significativamente aumentata e pari a 1.36 uV (SD 0.59) ( $p < 0.05$ ).

Riteniamo che l'aumento dell'ampiezza media delle OAF ( $p < 0.05$ ) rappresenti un marker fisiopatologico di ipereccitabilità del sistema visivo. Questa semplice tecnica promette un interesse applicativo nel contesto dello studio preclinico/clinico della fotosensibilità.



## Eterogeneità clinica e molecolare dell'epilessia con sintomi uditivi

F. Bisulli<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, S. Baldassari<sup>3</sup>, F. Palombo<sup>3</sup>, V. Menghi<sup>1,2</sup>, R. D'Aurizio<sup>5</sup>, C. Leta<sup>1,2</sup>, C. Stipa<sup>1,2</sup>, G. Boero<sup>6</sup>, G. d'Orsi<sup>7</sup>, A. Magi<sup>8</sup>, IE. Scheffer<sup>9</sup>, M. Seri<sup>3,4</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche of Bologna

<sup>2</sup> Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna

<sup>3</sup> U.O. Medical Genetics, Polyclinic Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>4</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna

<sup>5</sup> Laboratory of Integrative Systems Medicine (LISM), Institute of Informatics and Telematics and Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa

<sup>6</sup> S.C. of Neurology, SS. Annunziata Hospital, Taranto

<sup>7</sup> Epilepsy Centre, Clinic of Nervous System Diseases, University of Foggia, Riuniti Hospital, Foggia

<sup>8</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence

<sup>9</sup> Florey Institute, University of Melbourne, Austin Health and Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

L'epilessia con sintomi uditivi (ESU) è una rara forma di epilessia focale. In circa la metà delle famiglie con ereditarietà autosomica dominante si trovano mutazioni nel gene *LGI1*. L'epilessia con sintomi uditivi può presentarsi anche in forma sporadica, o ricorrere solo in pochi membri affetti di famiglie fenotipicamente eterogenee con basi molecolari ancora non definite. Il nostro scopo è identificare nuovi geni per l'Epilessia con Sintomi Uditivi

Abbiamo selezionato 15 probandi affetti da epilessia con sintomi uditivi con familiarità positiva per epilessia, negativi per mutazioni del gene *LGI1*. Abbiamo eseguito Whole Exome Sequencing (WES) in 20 individui (15 probandi e 5 familiari affetti) tutti con epilessia con sintomi uditivi.

In 4 famiglie, WES ha evidenziato varianti patogenetiche in geni fino ad oggi non associati a questa epilessia: una delezione intragenica di *CNTNAP2*, 2 mutazioni troncanti di *DEPDC5* e una missenso di *SCN1A*.

Dal punto di vista clinico e genetico l'epilessia con sintomi uditivi è una forma eterogenea di epilessia focale. La presenza di questo fenotipo in famiglie con mutazioni di *CNTNAP2*, *DEPDC5* e *SCN1A* allarga lo spettro fenotipico relato a questi geni. *CNTNAP2* codifica per *CASPR2*, implicata nel complesso VGKC in cui anche *LGI1* è coinvolto.



***Identificazione di nuovi geni responsabili di Epilessia Frontale Notturna (EFN):  
Whole Exome Sequencing (WES) in un'ampia coorte di pazienti***

*L. Licchetta<sup>1,2</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>, S. Baldassari<sup>3</sup>, F. Provini<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, I. Naldi<sup>1,2</sup>, F. Palombo<sup>3</sup>, P. Magini<sup>3</sup>,  
M. Seri<sup>3</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, LICE NFLE Study group\**

*\* A. Bianchi, A. Gambardella, C. Marini, S. Meletti, M. Santucci, I. Giordano, G. Gobbi, R. Dilena, E. Briatore*

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

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

*<sup>3</sup>U.O. di Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

Caratterizzazione clinico-genetica di pazienti EFN negativi per mutazioni in CHRNA4, CHRNB2 e CHRNA2.

Arruolamento prospettico/retrospettivo di pazienti con diagnosi clinica e videopolisonnografica di EFN. L'analisi WES è stata effettuata in 1) casi familiari: probando+familiari affetti disponibili; 2) casi sporadici: studio TRIO.

71 pazienti inclusi: 23 casi familiari appartenenti a 10 pedigrees; 16 casi sporadici (+32 genitori sani).

Abbiamo ottenuto una media di 19 varianti candidate in 13 trios e un range di 17-146 varianti per famiglia, tra cui:

- i. 1 mutazione di un gene codificante per un interattore di DEPDC5 in 4 affetti di una famiglia.
- ii. 2 varianti in DEPDC5: mutazione missenso in eterozigosi (p.M1126I) in 2/7 membri affetti di un pedigree; variante di splicing (c.193+1GzA) di incerto significato in un caso sporadico, ereditata dalla madre sana.
- iii. 1 mutazione de novo in KCNT1(p.A889T) in una paziente con disabilità intellettiva;
- iv. 2 nuove mutazioni di CHRNA4: 1 missenso(p.G307V) in 2 membri affetti di un pedigree; 1 de novo(p.S248L) in un caso farmacoresistente. La precedente analisi Denaturing High Performance Liquid Chromatography-(DHPLC) aveva dato falsi negativi.

Identificazione di un nuovo gene responsabile di EFN; mutazioni in geni noti riscontrate nel 20% delle famiglie e 12.5% dei trios analizzati. Bassa sensibilità della metodica DHPLC.



## *Percezione soggettiva del tempo in pazienti con epilessia del lobo temporale*

*T. Martino, G. d'Orsi, F. Gallicchio, M.G. Pascarella, L.M. Specchio*

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

La percezione soggettiva del tempo (PST) viene definita come il risultato di oscillatori cerebrali che misurano la durata di intervalli temporali, ed è stata valutata in pazienti con trauma cranico, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, mentre non emergono dati conclusivi in soggetti con epilessia del lobo temporale. Obiettivi del nostro studio sono a) la valutazione della PST in pazienti con epilessia del lobo temporale e b) la definizione della lateralizzazione del lobo temporale coinvolto nella PST.

Abbiamo studiato la PST in pazienti affetti da epilessia del lobo temporale (TLE) di destra (n=13), sinistra (n=11) e bilaterale (n=5), rispetto a soggetti sani appaiati per sesso ed età (n=29). Sono stati somministrati 4 tests per lo studio della percezione del tempo esplicita, e 1 test per la percezione del tempo implicita. Nei due tests di “temporal bisection” (TB) i soggetti dovevano giudicare la durata di intervalli temporali in riferimento a due intervalli standard. Nei due tests di “temporal reproduction” (TR) i soggetti dovevano riprodurre intervalli temporali senza e con pausa intermedia.

I pazienti affetti da TLE hanno mostrato una peggiore performance in tutti i tests. Dall'analisi per sottogruppi, i pazienti con TLE di destra hanno mostrato un trend di sottostima del tempo nel TB ( $p < 0.05$ ) e una tendenza a sovra-riprodurre il tempo nel TR, pur non significativa ( $p = 0.09$ ). Concordemente i pazienti con TLE di destra sovrastimano la percezione del tempo implicito ( $p < 0.01$ ). Inoltre i pazienti affetti da TLE di destra hanno mostrato una precisione di risposta minore in tutti i tests ( $p < 0.05$ ).

I nostri dati documentano una peggiore percezione del tempo nei pazienti affetti da TLE di destra. Il lobo temporale di destra è pertanto verosimilmente coinvolto nella percezione del senso del tempo e nei processi di memorizzazione di intervalli temporali.



## *Evoluzione della cognizione sociale e altre funzioni nell'adulto con epilessia del lobo temporale*

*A.R. Giovagnoli, A. Parente, G. Didato, F. Deleo, L. D'Incerti, F. Villani, M. de Curtis*

*Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia Applicata, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

L'epilessia è anche malattia cognitiva che può cambiare in rapporto alla terapia delle crisi. Questo studio ha esaminato l'evoluzione del profilo cognitivo nei pazienti con epilessia del lobo temporale (ELT) dopo lobectomia temporale anteriore (LTA).

85 pazienti con ELT destra (ELTD) o sinistra (ELTS) sono stati valutati prima e un anno dopo LTA. Sono state esaminate la teoria della mente (ToM, componente della cognizione sociale) e funzioni esecutive, lessicali, visuoperceptive e mnesiche.

Il profilo preoperatorio era caratterizzato da deficit di ToM nei pazienti con esordio precoce delle crisi, deficit lessicali e mnesici verbali nei pazienti con ELTS, minori difficoltà mnesiche visuospatiali ed esecutive indipendenti da lato ed età di esordio, normali capacità visuoperceptive. Un anno dopo la LTA, accanto al maggior controllo delle crisi, il profilo è complessivamente migliorato. Inoltre, la ToM è parzialmente migliorata nei pazienti con ELT tardiva e le competenze lessicali sono significativamente migliorate nei pazienti con ELTD.

Il profilo cognitivo dell'ELT è disomogeneo. Dopo LTA e controllo delle crisi, cognizione sociale, linguaggio e memoria evolvono diversamente in rapporto a fattori diversi. Riserva cognitiva e stimolazione psicosociale potrebbero influenzare l'evoluzione della ToM, con recupero a più lungo termine.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

# Comunicazioni libere *“Clinica Bambini”*



## *La risposta BOLD nelle epilessie occipitali benigne dell'infanzia*

A. Ruggieri<sup>1</sup>, A.E. Vaudano<sup>1,2</sup>, L. Mirandola<sup>1,2</sup>, G. Gessaroli<sup>1,2</sup>, F. Benuzzi<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>3</sup>, M. Filippini<sup>3</sup>, P. Veggiotti<sup>4</sup>, A. Guerra<sup>5</sup>, P. Bergonzini<sup>5</sup>, E. Caramaschi<sup>5</sup>, A. Vignoli<sup>6</sup>, M. Mastrangelo<sup>7</sup>, P.F. Nichelli<sup>1,2</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, ASL Modena, Modena

<sup>3</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>4</sup> Neuropsichiatria infantile, IRCCS, Istituto Mondino, Pavia

<sup>5</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale Policlinico, Modena

<sup>6</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Milano

<sup>7</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale V. Buzzi, Milano

Attraverso l'EEG-fMRI abbiamo studiato i network coinvolti nella genesi delle anomalie intercritiche in pazienti con epilessie occipitali idiopatiche dell'infanzia (ICOE).

11 pazienti (età media 12,7 anni) sono stati studiati. L'analisi dei dati di fMRI è stata eseguita in 3 fasi: (1) analisi flessibile utilizzando FIR basis-set (finestra temporale da -10s a +26s rispetto all'inizio delle anomalie) per stimare la risposta BOLD in ogni paziente; (2) calcolo di una risposta specifica per l'intero gruppo; (3) ri-analisi di ciascun paziente utilizzando la risposta ottenuta dal gruppo. Quindi è stata eseguita una analisi di gruppo.

L'analisi EEG evidenziava anomalie occipito-temporali bilaterali e indipendenti in 6 casi, sincrone in 3, focali sinistre in 1 caso. L'analisi FIR ha mostrato una risposta specifica del gruppo con picco più precoce rispetto alla HRF canonica. L'analisi su singolo soggetto eseguita con la curva specifica ha documentato incrementi BOLD localizzati a livello delle cortecce occipito-temporali (bilaterale in 9 casi) e precisamente il coinvolgimento dell'area visiva V4 (BA19).

Le anomalie intercritiche nelle ICOE presentano una risposta emodinamica non canonica (come documentato nell'epilessia rolandica) e coinvolgono selettivamente aree visive extrastriate coinvolte nel riconoscimento di oggetti, animali, parole, volti.



***Definizione dei network cerebrali patologici sottesi alle epilessie idiopatiche dell'età evolutiva: il contributo delle neuro immagini***

*S. Meletti<sup>1,2</sup>, A.E. Vaudano<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup> *AUSL Modena, N.O.C.S.A.E, Modena*

Questo lavoro analizza la letteratura inerente l'utilizzo di neuro-immagini funzionali e strutturali avanzate in pazienti con Epilessia focale idiopatica con punte centro-temporali (BECTS), sia nelle forme tipiche che nelle varianti atipiche.

La ricerca è stata condotta negli anni compresi tra il 1990 e il 2014. Le parole chiave sono state: "BECTS", "Benign Epilepsy with Centro-temporal Spikes", "Rolandic Epilepsy", "Centro-temporal Spikes", "Landau-Kleffner Syndrome", "Continuous Spike and Wave during sleep", "Atypical Benign Partial Epilepsy", "Rolandic Epilepsy Related Disorders" associate a "functional MRI", "positron emission tomography", "single photon emission computed tomography", "simultaneous functional MRI and EEG", "Resting State fMRI", "Diffusion Tensor Imaging", "Voxel Based Morphometry", "Magnetoencephalography", "High Density EEG".

Sono stati indentificati 22 lavori pubblicati tra il 1995 e il 2014. 14 lavori riguardavano popolazioni di pazienti con forme di BECTS definite tipiche; 5 pazienti con varianti atipiche (LKS, CSWS, ABPE), 3 si riferiscono a single-case.

I dati di letteratura documentano: 1. concordante localizzazione della zona epilettogena tra le differenti metodiche; 2. evidenza del coinvolgimento di network implicati in funzioni cognitive possibile espressione funzionale e strutturale dei deficit neuropsicologici; 3. Pattern metabolici non specifici delle forme atipiche, confermando l'ipotesi di un continuum fisio-patogenetico tra le diverse forme.



## *Organizzazione funzionale del network sensori-motorio e del linguaggio nell'Epilessia focale idiopatica con punte centro-temporali*

A.E. Vaudano<sup>1,2</sup>, A. Ruggeri<sup>1</sup>, E. Caramaschi<sup>3</sup>, P. Avanzini<sup>4</sup>, P. Bergonzini<sup>3</sup>, M. Filippini<sup>5</sup>, A. Vignoli<sup>6</sup>, G. Cantalupo<sup>7</sup>, P. Veggiotti<sup>8</sup>, A. Guerra<sup>3</sup>, M.P. Canevini<sup>6</sup>, C. Di Bonaventura<sup>9</sup>, A.T. Giallonardo<sup>9</sup>, B. Piccolo<sup>10</sup>, F. Pisani<sup>10</sup>, G. Gobbi<sup>5</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>7</sup>, F. Benuzzi<sup>1</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> AUSL Modena, N.O.C.S.A.E., Modena

<sup>3</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale Policlinico, Modena

<sup>4</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma, Parma

<sup>5</sup> Unità di Neurologia Pediatrica, IRCCS, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>6</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano, Milano

<sup>7</sup> Dipartimento di Scienze riproduttive, Università di Verona, Verona

<sup>8</sup> Neuropsichiatria infantile, IRCCS, Istituto Mondino, Pavia

<sup>9</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Roma "La Sapienza", Roma

<sup>10</sup> Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Universitario di Parma, Parma

Attraverso l'EEG-fMRI abbiamo studiato i networks fisio-patologici di pazienti con epilessia focale idiopatica con punte centro-temporali (BECTS) e correlato i quadri emodinamici con le variabili elettro-cliniche.

33 BECTS sono stati sottoposti ad uno studio Video-EEG-fMRI. L'analisi dei dati EEG-fMRI ha previsto: (i) individuazione delle punte centro-temporali (CTS); (ii) definizione delle modificazioni emodinamiche relative all'intero gruppo BECTS; (iii) correlazione del segnale BOLD con variabili elettro-cliniche; (iv) valutazione del grado di connettività funzionale della corteccia sensori-motoria nei BECTS rispetto a soggetti sani.

14432 CTS sono state registrate in 26 pazienti. Incrementi di segnale BOLD sono stati osservati a livello della corteccia motoria e opercolo-insulare bilaterale. Una correlazione positiva è stata osservata tra il numero di CTS e il segnale BOLD a livello della corteccia opercolo-frontale di sinistra. Aumenti di connettività funzionale sono stati osservati a livello della corteccia motoria bilaterale nei BECTS rispetto a soggetti sani.

I nostri dati confermano il network sensori-motorio essere il generatore delle CTS. Tale network appare "alterato" nei pazienti rispetto ai controlli indipendentemente dalla presenza di anomalie. Il coinvolgimento del network del linguaggio correla positivamente con il numero di CTS, rappresentando il substrato funzionale della disfunzione linguistica di questi pazienti.



## **Studio di co-registrazione EEG-fMRI sull'attività delta ritmica che precede le crisi di assenza**

*L. Mirandola<sup>1,2</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, P. Avanzini<sup>3</sup>, A. Ruggieri<sup>1</sup>, F. Benuzzi<sup>1</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup> *Unità di Neurologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, ASL Modena*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma, Parma*

Studi in modelli animali di epilessia con assenze (EA) hanno evidenziato la presenza di un'attività "theta" oscillatoria che precede l'origine delle scariche generalizzate di punta-onda (PO). Nell'uomo tali oscillazioni non sono state identificate. **OBIETTIVI:** indagare la presenza di un'attività antecedente le PO, ed evidenziarne i correlati emodinamici con tecniche multimodali di EEG ed fMRI.

Trentacinque pazienti con EA hanno effettuato una co-registrazione EEG-fMRI. Per ogni paziente è stata analizzata la presenza e topografia dei ritmi theta/delta antecedenti le PO utilizzando ICA, FFT e mappe CSD, e ne sono stati indagati i correlati emodinamici, a livello di singolo soggetto e di gruppo.

Nei 18 pazienti in cui sono state registrate assenze (n=182), è stata identificata un'attività ritmica theta/delta in media 9,8 secondi prima delle PO. L'analisi fMRI correlata alle PO e all'attività ritmica theta/delta ha mostrato cambiamenti del segnale BOLD coinvolgenti le aree del "Default Mode Network" (DMN) e del talamo, bilateralmente.

In ogni paziente abbiamo osservato la presenza di un'attività theta/delta ritmica antecedente le PO, che potrebbe contribuire alla loro genesi. L'attività ritmica si associa ad un incremento BOLD nel DMN che potrebbe essere cruciale nella generazione delle assenze.



## *Emisferotomia parasagittale verticale: report di 17 pazienti operati*

*L. De Palma<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, L. Fusco<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>3</sup>, C.E. Marras<sup>2</sup>, O. Delalande<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione. Unità di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione. Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione. Servizio di Psicologia Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

Negli ultimi anni le tecniche di disconnessione emisferica hanno raggiunto un sempre maggior riconoscimento nelle epilessie pediatriche causate da estese patologie emisferiche. Le casistiche riportate in letteratura riferiscono un tasso di libertà da crisi variabile tra il 50 e l'80%, principalmente influenzato dalla patologia sottostante. Le migliori indicazioni sembrano essere le eziologie vascolari pre e post natali, mentre più incerto è l'outcome riguardo le displasie, in particolare le emimegalencefalie. I principali criteri prognostici sembrano essere le lesioni controlaterali e il grave ritardo mentale.

L'emisferotomia verticale parasagittale è stata proposta come metodica alternativa ai tradizionali approcci laterali.

La nostra casistica comprende 17 casi, 9 femmine, 8 maschi, età media 8,6 aa (0,3-29,5), affetti da epilessia refrattaria al trattamento farmacologico secondaria a: esiti di stroke perinatale (6 casi), encefalite di Rasmussen (3 casi), emimegalencefalia (3 casi), displasia corticale (3 casi), HHE (1 caso) sottoposti a emisferotomia verticale secondo tecnica di Delalande tra il 2009 e il 2014. In due casi si è trattato di una reoperazione dopo emisferectomie funzionali con outcome epilettologico non soddisfacente. In tutti i casi l'analisi dei dati EEG e di RM cerebrale mostravano una chiara lateralizzazione della zona epilettogena.

Tutte le procedure si sono svolte senza complicanze immediate. 6 pazienti (35%) hanno sviluppato un idrocefalo, trattato chirurgicamente. L'outcome epilettologico è disponibile per 15 pazienti: in media i pazienti sono stati seguiti per 1,5 aa (0,3-4,2) con il seguente risultato Engel I (11/15 pari a 73%); II (1/15, 7%); III (1/15 7%); IV (2/15 14%).

L'emisferotomia parasagittale verticale è una procedura sicura e vantaggiosa rispetto alle precedenti tecniche, che permette di associare alla radicalità della disconnessione una minore invasività chirurgica e dunque una minore morbidità perioperatoria.

Riteniamo che tale trattamento sia da proporre quanto più precocemente possibile in casi adeguatamente selezionati, al fine di migliorare i risultati sia in termini di impatto epilettologico e che di recupero funzionale.



***Stimolazioni elettriche intracerebrali del lobo parietale: studio stereo-EEG in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente***

*S. Balestrini<sup>1</sup>, S. Francione<sup>2</sup>, R. Mai<sup>2</sup>, L. Castana<sup>2</sup>, G. Casaceli<sup>2</sup>, D. Marino<sup>3</sup>, L. Provinciali<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

*<sup>2</sup> Centro di Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

*<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, Università di Siena, Siena*

L'obiettivo del presente studio è quello di approfondire la conoscenza anatomo-funzionale del lobo parietale considerato nella sua globalità anatomica, analizzando le risposte indotte dalla stimolazione elettrica intracerebrale in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente sottoposti a stereo-EEG.

Tutte le manifestazioni cliniche indotte dalle stimolazioni elettriche intracerebrali in 172 pazienti sono state retrospettivamente analizzate. Sono stati inclusi pazienti con l'impianto di almeno un elettrodo nel lobo parietale.

Un totale di 1186 stimolazioni sono state analizzate. Le alterazioni dello schema corporeo sono state l'unica categoria semeiologica che ha mostrato una lateralizzazione nell'emisfero non-dominante. Sintomi somato-sensitivi, motori, multimodali e disartria sono risultati associati con la stimolazione del giro post-centrale (OR 5.83,  $p < 0.001$ ; OR 8.77,  $p < 0.001$ ; OR 5.44,  $p = 0.011$ ; OR 8.33,  $p = 0.006$ ; rispettivamente). La stimolazione del solco intraparietale è risultata associata con dispercezioni sensoriali (OR 8.68,  $p < 0.001$ ) e movimenti/sensazioni oculo-palpebrali (OR 4.35,  $p = 0.047$ ). Tale revisione, unica al momento presente in letteratura, si pone come strumento di inquadramento generale delle svariate funzioni del lobo parietale e come base per formulare ipotesi di studi futuri per esplorare singolarmente le diverse subregioni, possibilmente con task più specifici e complessi.



## *Utilità dell'impianto del VNS nello stato di male ricorrente in età evolutiva*

*I. Bagnasco<sup>1</sup>, P. Dassi<sup>1</sup>, R. Blé<sup>1</sup>, M. Lanotte<sup>2</sup>, A. Ducati<sup>2</sup>, P. Vigliano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Centro Epilessia per l'Età Evolutiva NPI-Ospedale Martini - Torino*

<sup>2</sup> *S.C. Neurochirurgia U, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, Università di Torino – Torino*

I lavori sull'utilità del VNS nella terapia dell'epilessia non sono ancora conclusivi (Ryvlin 2014). Molti lavori esaminano casistiche pediatriche ritrovando efficacia per la riduzione del 50% delle crisi nel 27-57% dei pazienti, identificando nelle assenze semplici e complesse e nelle crisi atoniche le crisi che meglio rispondono all'impianto (Hallbook 2005); Helmers (2012) segnala una riduzione degli stati di grande male negli adolescenti.

Presentiamo la casistica infantile del nostro centro (5 pazienti di età < 12 anni, operati c/o la NCH universitaria di Torino) dettagliando le caratteristiche del campione e l'evoluzione di tipo, frequenza e distribuzione delle crisi prima e dopo VNS.

In particolare segnaliamo l'utilità del VNS in 2/5 dei pazienti con occorrenza di sdm convulsivi necessitanti di numerosi e prolungati ricoveri in terapia intensiva, completamente regrediti dopo l'impianto.

Questi dati evidenziano il vantaggio dell'impianto sia dal punto di vista clinico che economico.

In letteratura sono comparsi lavori sulla riduzione dei costi di gestione dell'epilessia dopo 1,5 - 3 anni dall'impianto anche nei bambini (Helmers 2012); tale valutazione è ancora più significativa considerando gli elevati costi del ricovero in Rianimazione pediatrica, spesso ricorrente e prolungato (Shahwan 2009).

Raccomandiamo di considerare l'impianto soprattutto nei pazienti con encefalopatia epilettica e sdm convulsivi ricorrenti.



## *Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in 163 patients with epileptic encephalopathies*

*H.A. Dahl, L.H.G. Larsen, K. Olofsson, M. Miranda, J.E.K. Nielsen, L. Lavard, K. Linnet, P. Uldall, T. Talvik, I. Talvik, M. Frangu, P.A. Born, P. Gellert, M. Nikanorova, B. Jepsen, D. Marjanovic, B. Kragh-Olsen, M.B. Mosbech, Q. Hao, K. Brusgaard, H. Hjalgrim, R.S. Møller*

Epilepsy is one of the most common neurological disorders, and is known to have a very heterogeneous background with a strong genetic contribution. In recent years several genes have been associated with epilepsy. However, making a genetic diagnosis in a patient can still be challenging as there is both genetic heterogeneity for a given epilepsy syndrome and phenotypic heterogeneity for a specific gene. The aim of this study was to develop a diagnostic screening method to analyze the genetic basis of childhood epilepsies.

A gene panel targeting 45 known epilepsy genes was developed for next generation sequencing. Potentially causative variants were evaluated by literature and database searches and submitted to bioinformatic prediction algorithms. Variants were verified by Sanger sequencing and parents were included for segregation analysis. We used this panel on an unselected cohort of 163 patients, sequentially referred for panel testing. The majority of the patients had a range of epileptic encephalopathies or childhood epilepsies.

We identified a presumed disease-causing mutation in 40 of 163 patients. The aberrations encompassed known and unknown point mutations in several different genes e.g. SCN1A, STXBP1, CDKL5, SCN2A, SCN8A, CHD2, GNAO1, GABRA1, GABRB3, KCNA2, STX1B. All mutations were confirmed by conventional Sanger sequencing and, when possible, validated by parental testing and segregation analysis. A clinical follow-up showed that the genetic diagnosis had lead to changes in the medication in at least 10 of the patients.

We have developed a rapid and cost-efficient screening panel for the analysis of the genetic basis of childhood epilepsies. With this panel we were able to find a disease-causing genetic variation in 25% of the analyzed patients. Furthermore, this study demonstrates the potential for genetic diagnosis in epilepsy to influence treatment and to lead to specific, targeted treatment.



## *Targeted re-sequencing nelle encefalopatie epilettiche: applicabilità clinica e correlazioni genotipo-fenotipo*

*M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, A. Robbiano<sup>1</sup>, L. Pennese<sup>2</sup>, E. Gennaro<sup>2</sup>, D. Coviello<sup>2</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, G. Baglietto<sup>1</sup>, C. Minetti<sup>1</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

<sup>2</sup>*Laboratori di Genetica, Ospedali Galliera, Genova*

Verificare l'efficienza diagnostica di un pannello diagnostico mediante targeted resequencing per encefalopatie epilettiche (EE) in età pediatrica.

Il test permette screening mutazionale di 19 geni. Le mutazioni sono confermate con Sanger; quando possibile, viene validata la segregazione con analisi dei genitori.

Analizzati 54 pazienti suddivisi, in base alle correlazioni genotipo-fenotipo, in 5 categorie: 26 encefalopatie ad esordio nel primo anno di vita; 10 spasmi infantili/sindrome di West; 6 spettro s. di Dravet; 4 spettro CSWS/Sindrome di Landau-Kleffner; 8 EE con esordio successivo al primo anno di vita. Sono stati indentificati cambi genici validati in 23 (42.6%) su 54 pazienti suddivisi in: 13 (24%) patogenetici: 2 STXBP1, 2 SCN1A, 2 SCN2A, 2 KCNQ2, 2 CDKL5, 1 KCTN1, 1 GRIN2A, 1 PNPO; 10 (23.2%) varianti di significato incerto (VUSs) o benigne (non patogenetiche): 1 SPTAN1, 2 ARHGEF9, 1 PCDH19, 1 STXBP1, 1 TBC1D24, 2 SCN1A, 2 KCNQ2.

Il pannello genetico per EE si è dimostrato strumento efficace ed affidabile per individuare la causa genetica di pazienti con EE, con chiara correlazione genotipo-fenotipo. Il test ha il limite di non poter identificare delezioni/inserzioni/duplicazioni genomiche e di non riconoscere potenziali mutazioni puntiformi in regioni genomiche funzionali non note.



***Epilessia associata a mutazione PCDH19 e Sindrome di Dravet a confronto: analogie e differenze di due sindromi epilettiche dell'infanzia con suscettibilità febbrile***

*M. Trivisano, N. Specchio, A. Terracciano, S. Cappelletti, R. Cusmai, L. De Palma, L. Fusco, E.S. Bertini, F. Vigeveno*

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

L'epilessia associata a mutazione PCDH19 è spesso associata alla sindrome di Dravet per la presenza di caratteristiche comuni quali l'età di esordio, la suscettibilità alla febbre, la comparsa di deficit cognitivo dopo l'esordio dell'epilessia. Obiettivo dello studio è comparare le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche delle due sindromi al fine di identificare gli elementi di distinzione utili per una precoce definizione diagnostica.

Sono stati retrospettivamente valutati 30 pazienti affetti da epilessia associata a mutazione PCDH19 e Sindrome di Dravet SCN1A-positivi (15 per gruppo) di età compresa tra i 2,0 e 38,0 anni. Sono stati raccolti i dati clinici all'esordio, il tipo e la durata e la frequenza delle crisi, la suscettibilità alla febbre, le caratteristiche EEG, la terapia antiepilettica, l'outcome neurologico e neuropsicologico all'ultimo follow-up.

L'età di esordio è risultata più precoce nei pazienti con sindrome di Dravet (media 4,7 vs 10,1 mesi). Per quanto riguarda la tipologia di crisi, nelle pazienti con mutazione PCDH19 non sono state registrate crisi miocloniche, tipiche della sindrome di Dravet. La durata delle crisi è risultata inferiore nell'epilessia associata a mutazione PCDH19. La presenza di risposta fotoparossistica epilettiforme è stata riscontrata più frequentemente nella sindrome di Dravet (41% vs 10%).

Pur confermando la presenza di un'ampia variabilità fenotipica per entrambe le sindromi, questo studio ha permesso di identificare elementi clinici e neurofisiologici di distinzione delle due sindromi, utili per una più precoce definizione diagnostica.



## Correlazioni anatomo-elettro-cliniche in pazienti con sindrome di Angelman e pattern EEG atipico

G. Randazzo<sup>1</sup>, D. Montanaro<sup>2</sup>, S. Negrin<sup>1</sup>, E. Osanni<sup>1</sup>, V. Casanova<sup>1</sup>, G. Aghakhanyan<sup>2</sup>, F. Frijia<sup>2</sup>, P. Bonanni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Epilessia e Neurofisiologia Clinica – IRCCS E. Medea, Conegliano (TV)

<sup>2</sup> U.O. Neuroradiologia - Fondazione CNR/Regione Toscana G. Monasterio, Pisa

La Sindrome di Angelman (AS) è una malattia rara, caratterizzata da grave deficit cognitivo, atassia, epilessia, EEG anormale. La AS è causata dalla alterazione del funzionamento del singolo gene *UBE3A*.

L'epilessia (> 80% pazienti) è caratterizzata da crisi toniche, atoniche, miocloniche, assenze atipiche, GTC. L'EEG presenta pattern tipici: ritmo theta (4-6 Hz) diffuso, attività (notched) delta-ritmica (2-3 Hz), a predominanza anteriore, attività theta/delta (notched) posteriori. Scopo dello studio è stato di determinare l'incidenza di EEG atipici e studiare le

correlazioni anatomo-elettro-cliniche.

Su una casistica di 100 pazienti, sono stati selezionati i pazienti per i quali era disponibile una risonanza magnetica (MRI) e di questi sono stati selezionati i referti EEG con elementi atipici.

Per 20 pazienti era disponibile una MRI, 8 presentavano, in aggiunta ai caratteristici pattern EEG, delle anomalie focali persistenti e di morfologia inabituale. La MRI ha mostrato anomalie di girazione (1 paziente), sclerosi dell'ippocampo (1 paziente), ipotrofia dell'ippocampo (2 pazienti), cisti aracnoidea (2 pazienti), leucomalacia periventricolare (2 pazienti). Gli 8 pazienti presentavano anche delle atipie cliniche, prevalentemente nel tipo di crisi. I 12 pazienti senza atipie EEG mostravano una MRI normale.

Anomalie del pattern EEG possono indicare la presenza di alterazioni strutturali e/o cliniche.



## *Prevalenza e caratteristiche cliniche dell'epilessia nei pazienti con Mucopolisaccaridosi*

*D. Grioni<sup>1</sup>, S. Gasperini<sup>2</sup>, S. Motta<sup>2</sup>, C. Galimberti<sup>2</sup>, R. Parini<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale S. Gerardo, Università Milano Bicocca, Monza*

*<sup>2</sup> Centro Malattie Metaboliche, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Università Milano Bicocca*

Scopo del presente lavoro è presentare la prevalenza, le caratteristiche cliniche e le strategie terapeutiche per la cura dell'epilessia nelle Mucopolisaccaridosi nei nostri Centro di riferimento.

Tra tutti i pazienti MPS (MPS I-VII) sono stati identificati i pazienti epilettici.

All'interno di ciascun subset sono stati identificati i seguenti parametri clinici: 1) prevalenza dell'epilessia; 3) tipo di epilessia; 4) caratteristiche EEG; 5) risposta alla terapia.

Solo i pazienti appartenenti al subset MPS I, MPS II e MPS III sviluppano epilessia, rispettivamente nel 58%, 39% e 19% dei casi. L'età media di comparsa delle crisi è compresa tra 10 anni (MPS II) e 16 anni (MPS I); prevalgono in tutti i subset anomalie focali intercritiche all'EEG. Le crisi sono prevalentemente focali. Il controllo delle crisi si osserva nel range compreso tra 75% (MPS I) e 64% (MPS III).

L'epilessia rappresenta uno dei cardini nel fenotipo delle MPS I-III.

Le crisi così come le anomalie intercritiche, sono soprattutto focali.

Le crisi rispondono alla terapia (64-75%) in percentuali quasi sovrapponibili alla popolazione generale dei pazienti epilettici.

Il riconoscimento delle crisi, soprattutto focali non convulsive, è fondamentale nell'approccio terapeutico alla MPS.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
*“Diagnosi e  
Trattamento  
dell’Epilessia”*



## ***Epilessia e Crisi Psicogene: caratterizzazione video-EEG per la diagnosi differenziale precoce***

*G. Bernabè<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, L. Alvisi<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, C. Leta<sup>1,2</sup>, V. Menghi<sup>1,2</sup>, C. Stipa<sup>1,2</sup>, L. Ferri<sup>1,2</sup>, A. Farolfi<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

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

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

La diagnosi differenziale tra epilessia e crisi psicogene rappresenta un problema in termini di costi sanitari e gestione terapeutica. La video-EEG è attualmente il gold-standard diagnostico.

Caratterizzare la popolazione di pazienti con diagnosi di crisi psicogene presso un centro epilessia di terzo livello.

Il campione è stato ricostruito retrospettivamente dall'archivio della video-EEG (periodo di osservazione: 2002-2015). I dati clinici sono stati ricavati dalle cartelle di ricovero e ambulatoriali.

Sono stati inclusi 48 pazienti con documentazione completa (storia clinica e video) (10 M, 38 F). L'età media era 37 anni (range 7-66). Diciannove pazienti avevano anche crisi epilettiche. In 8 pazienti le registrazioni home-video hanno permesso la diagnosi, in 21 casi l'episodio è stato facilitato da una manovra di suggestione durante la video-EEG. Diciassette pazienti in cui è stata esclusa la diagnosi di epilessia assumevano farmaci antiepilettici.

In linea con i dati di letteratura, nella nostra popolazione c'è una netta prevalenza femminile e la comorbidità con epilessia è frequente. La registrazione home-video è uno strumento efficace per la diagnosi e la suggestione può ridurre i tempi di monitoraggio video-EEG. Una precoce e corretta diagnosi permette di evitare indagini e terapie inappropriate.



***Caratteristiche peculiari delle crisi psicogene non epilettiche in soggetti con disabilità intellettiva o livello cognitivo borderline***

*V. Chiesa, G. Oggioni, K. Turner, A. Vignoli, F. La Briola, E. Zambrelli, M.P. Canevini*

*Centro Epilessia, A.O. San Paolo, Milano*

Le crisi psicogene non epilettiche (PNES) sono disturbi relativamente frequenti, spesso confuse con crisi epilettiche. Un livello cognitivo basso è ritenuto un fattore predisponente. Lo scopo del nostro studio è definire le caratteristiche cliniche e semiologiche delle PNES in soggetti con disabilità intellettiva o livello cognitivo borderline (BIF).

Abbiamo rivisto tutti i pazienti afferenti al nostro centro con diagnosi certa di PNES, selezionando i soggetti con disabilità intellettiva o BIF. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state analizzate; i video sono stati rivisti, inquadrando la semiologia secondo la recente classificazione di Hubsch.

Sono stati analizzati 25 pazienti consecutivi con PNES e disabilità intellettiva o BIF, osservando una prevalenza femminile (80%), frequente comorbidità per epilessia (84%) e comorbidità psichiatrica (60%). Sono stati documentati mediante Video-EEG episodi spontanei (60%) o indotti da manovre di suggestione (40%), che si sono rivelate efficaci nella totalità dei casi. La semiologia appare sovrapponibile alla popolazione generale.

Se da un punto di vista semiologico le PNES in soggetti con disabilità intellettiva o BIF non differiscono dalla popolazione generale, il nostro studio suggerisce una più frequente comorbidità per epilessia ed una maggiore suscettibilità alle manovre di suggestione in questi pazienti.



## ***Manifestazioni parossistiche non epilettiche nella sindrome di Angelman***

*P. Bonanni, V. Sarcona, E. Osanni, S. Negrin, L. Antoniazzi, G. Randazzo*

*UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica – IRCCS E. Medea, Conegliano (TV)*

La Sindrome di Angelman (AS) è una malattia genetica rara, caratterizzata da grave deficit cognitivo, assenza di linguaggio espressivo, andatura atassica, epilessia, EEG anormale, profilo comportamentale tipico. AS è causata dalla alterazione del funzionamento del singolo gene *UBE3A*. La mancanza della funzione di *UBE3A* in AS è sostenuta da 4 meccanismi epigenetici/genetici che alterano l'imprinting della regione 15q11-q13.

L'epilessia è presente nella maggioranza dei pazienti (>80%). Non è nota invece l'incidenza delle manifestazioni parossistiche non epilettiche (MPNE). Scopo di questo lavoro è stato quello di verificare l'incidenza e le caratteristiche delle MPNE nella AS.

Studio retrospettivo su una casistica di 100 pazienti. Le MPNE di questi soggetti sono state classificate e ne è stata calcolata la frequenza. Gli episodi di MPNE sono stati tutti registrati durante VEEG-poligrafia.

MPNE erano presenti in 11 pazienti, 5 con lipotimie/sincopi da bradicardia/asistolia indotte da manovra di Valsalva o da accessi di riso, 1 con masturbazione compulsiva, 2 con episodi di iperpernea-apnea e disturbo parossistico del movimento, 3 con disturbo del movimento nel sonno.

La prevalenza di MPNE nella AS è del 10%. E' stato necessario ricorrere alla VEEG poligrafia per una corretta diagnosi differenziale.



*Crisi e eventi parossistici non epilettici in bambini e adolescenti con Nmdar-Encefalite: uno studio Video-EEG*

*T. Granata<sup>1</sup>, S. Matricardi<sup>1</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, S. Binelli<sup>2</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, F. Zibordi<sup>1</sup>, M. Patrini<sup>1</sup>, F. Andreetta<sup>3</sup>, N. Nardocci<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, <sup>2</sup>UO di Neurofisiologia, <sup>3</sup>UO Neuroimmunologia, Istituto Neurologico "C.Besta", Milano*

La encefalite associata ad anticorpi anti- NMDAR contempla fra i sintomi più frequenti crisi e disordini parossistici non epilettici. Obiettivo dello studio è descrivere la fenomenologia parossistica, con particolare attenzione alla diagnosi differenziale.

Tredici pazienti affetti da NMDAR encefalite sono stati sottoposti a valutazione clinica e di laboratorio e a video-EEG.

La serie include 6 maschi e 7 femmine, con età media di 10 anni (range 3-17 anni). Crisi o stati di male venivano riferiti tra i sintomi di esordio della encefalite in 10 casi. Lo studio video-EEG ha consentito di caratterizzare la semeiologia elettroclinica degli episodi e di escluderne la natura epilettica in una parte degli stessi.

In 12 pazienti sono stati osservati e registrati fenomeni parossistici non-epilettici, e una gran varietà di disordini del movimento: discinesie orofacciali, coreoatetosi, catatonia, distonia, opistotono, stereotipie motorie, movimenti ritmici.

Le crisi e i disordini del movimento hanno beneficiato della immunoterapia.

La diagnosi differenziale tra eventi epilettici e non epilettici è stata particolarmente difficile nei pazienti che associavano, spesso in stretta combinazione o sequenza le due manifestazioni. Lo studio video-EEG-poligrafico ha consentito la corretta definizione della fenomenologia e la scelta del trattamento appropriato.



## *Sindrome di Shapiro Variante: disfunzione ipotalamica versus epilessia*

*G. Prato<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, C. Schiaffino<sup>2</sup>, F. Napoli<sup>2</sup>, L. Denegri<sup>1</sup>, S. Janis<sup>1</sup>, T. Giacomini<sup>1</sup>, A. Gagliardi<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>3</sup>, P. Striano<sup>4</sup>, M.G. Baglietto<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Unità epilessia - U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Istituto G.Gaslini, Genova*

<sup>2</sup> *U.O.C. Clinica pediatrica, Istituto G.Gaslini, Genova*

<sup>3</sup> *Ospedale Fatebenefratelli e oftalmico, Milano*

<sup>4</sup> *U.O. C. Neurologia pediatrica e Malattie neuromuscolari, Istituto G.Gaslini, Genova*

La sindrome di Shapiro è una rara entità definita da episodi caratterizzati da ipersudorazione, ipotermia ed agenesia del corpo calloso, in assenza di disfunzioni endocrine. In letteratura sono descritti 4 pazienti con fenotipo caratteristico ma con neuroimaging non significativo, definiti come Sindrome di Shapiro Variante. La diagnosi differenziale è spesso posta con crisi epilettiche di tipo disautonomico, comportando over-treatment.

Descriviamo 4 pazienti, 1 M e 3 F, età 20 ms-11 aa, di cui due fratelli (pz A e B) studiati con neuroimaging, EEG "critico" ed intercritico.

L'età di esordio è tra i 10 ms-10 aa con episodi parossistici della durata di alcune ore, a risoluzione spontanea. L'EEG intercritico ha mostrato in (A) anomalie parossistiche diffuse e in (B,C,D) anomalie focali prevalentemente a localizzazione posteriore; gli episodi sono stati interpretati come epilettici e trattati senza beneficio con (A) VPA, OXC,TPM e (C) CBZ.

In 3 pazienti sono stati registrati gli episodi, prolungati, con normale glicemia capillare, corrispondenti all'EEG a ritmi theta/delta diffusi, non responsivi a benzodiazepine.

Si discute il possibile meccanismo fisiopatogenetico, il trattamento e l'ipotesi di un approccio diagnostico utile per la diagnosi differenziale.



## *Epilessia focale da causa sconosciuta ad esordio senile*

*E. Tartara, C.A. Galimberti*

*S.C. Neurofisiopatologia, Centro Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

Valutazione clinica, neurofisiologica, neuroradiologica e *follow-up* di soggetti ambulatoriali afferiti consecutivamente dal 2005, con diagnosi di epilessia focale da causa sconosciuta ad esordio  $\geq 60$  anni condotta presso questo Centro (*follow-up* 1-20 anni).

Ottanta pazienti (40 maschi) di età (media $\pm$ D.S.)  $70.5\pm 6.6$  anni all'esordio e  $77.7\pm 6.4$  anni all'ultima osservazione, con crisi non provocate isolate (7.5%) o ricorrenti (92.5%), nel 65% dei casi a semeiologia focale suggestiva di origine temporale, nel 30% convulsive durante veglia, nel 32.5% convulsive durante sonno. All'esordio, l'EEG basale ha rilevato anomalie epilettiformi intercritiche (AEI) in 9 pazienti (11.2%), il monitoraggio EEG dinamico (70 pazienti) ha documentato AEI in 52 (principalmente/esclusivamente durante stadi profondi di sonno NREM in 27) localizzate in tutti sulle derivazioni temporali. Sul piano neuroradiologico: 38 pazienti mostravano normali reperti, 41 leucoaraiosi e 3 atrofia corticale non focale. Il 51.2% dei pazienti ha presentato libertà da crisi per almeno un anno con il primo farmaco antiepilettico (il 47.5% alla minima dose *target*).

In questa casistica ambulatoriale, l'epilessia focale da causa sconosciuta ad esordio in età senile sembra essere principalmente di origine temporale, con propensione ad esprimere AEI durante fasi profonde di sonno NREM e risposta tendenzialmente favorevole al trattamento antiepilettico.



***Dose di carico endovenosa di lacosamide nelle urgenze epilettologiche: uno studio clinico e video-EEG/poligrafico in età adulta***

*G. d'Orsi, M.G. Pascarella, T. Martino, M.T. Di Claudio, F. Pacillo, M. Trivisano, L.M. Specchio*

*Centro Epilessia Universitario, Ospedali Riuniti di Foggia*

Valutare l'efficacia e la tollerabilità della dose di carico endovenosa di Lacosamide (LCM) nel trattamento di pazienti in età adulta con crisi epilettiche in cluster e con stato epilettico.

Studio osservazionale prospettico in pazienti in età adulta che hanno ricevuto una dose di carico endovenosa di LCM per il trattamento di crisi epilettiche in cluster o dello stato epilettico, afferenti alla S.C. di Neurologia Universitaria degli Ospedali Riuniti di Foggia dal gennaio 2012 al marzo 2015. I pazienti sono stati sottoposti ad uno studio elettro-clinico completo con l'utilizzo di monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati per classificare il tipo di urgenza e per valutare - monitorare la risposta alla dose di carico endovenosa di LCM. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio continuo dei parametri vitali prima, durante e al termine dell'infusione di LCM per 24-72 ore.

38 pazienti (21F/17M) con età media di 58 anni (range 23-85), 15 con crisi in cluster, 23 con stato epilettico (8 non convulsivi, 15 convulsivi, 22 focali). La dose di carico media è stata di 200 mg (range 200-400 mg), somministrata in 10 minuti in 50 cc di diluizione. Il controllo è stato osservato in 13 pazienti su 15 con crisi in cluster, e in 12 pazienti su 23 con stato epilettico. La risposta nei pazienti con stato epilettico che ricevevano la LCM come primo o secondo farmaco anti-epilettico era del 100% (10 su 10), come terzo o oltre era del 15% (2 su 13). Non sono emersi effetti collaterali ad esclusione di vertigini transitorie in un paziente.

I nostri dati elettro-clinici supportano l'utilizzo della dose di carico endovenosa di LCM nel trattamento delle urgenze epilettologiche, e nel particolare delle crisi epilettiche in cluster e dello stato epilettico in fase iniziale. Studi randomizzati controllati sono necessari per confermare l'utilizzo della LCM nel trattamento acuto delle urgenze epilettologiche.



## ***Efficacia e tollerabilità dell'eslicarbazepina come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale farmacoresistente: dati preliminari***

*C. Luisi<sup>1</sup>, G. Boero<sup>2</sup>, G. d'Orsi<sup>3</sup>, T. Francavilla<sup>1</sup>, G. Pontrelli<sup>1</sup>, M.G. Pascarella<sup>1</sup>, T. Martino<sup>1</sup>, L.M. Specchio<sup>1</sup>, S. Internò<sup>2</sup>, A. La Neve<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *U.O. Neurologia "Amaducci", Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, Università di Bari*

<sup>2</sup> *S.C. Neurologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto*

<sup>3</sup> *Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Centro Epilessia Universitario, OORR di Foggia*

Valutare efficacia/tollerabilità dell'eslicarbazepina come terapia aggiuntiva in pazienti con EF farmacoresistente.

Studio prospettico, in aperto, su 39 pazienti con EF farmacoresistente. Lo studio include tre periodi: basale(3 mesi), titolazione(800 mg/die in due settimane), osservazione, durante la quale l'ESL può essere incrementata fino alla massima dose tollerata. Criteri inclusione: età>16 anni, EF, mancata risposta ad almeno due adeguati FAE, terapia antiepilettica stabile da tre mesi. Criteri di esclusione: malattie neurologiche progressive, scarsa compliance, pseudocrisi, gravidanza. L'efficacia è valutata confrontando la frequenza mensile delle crisi nell'ultimo trimestre di osservazione con il periodo basale, utilizzando il T-test per campioni appaiati.

L'eslicarbazepina è stata somministrata alla dose media di 866 mg/die(400-1600). La durata media dell'osservazione è di 3.9 mesi. 10 pazienti non hanno raggiunto i tre mesi di osservazione e sono stati esclusi dall'analisi finale, che comprende pertanto 29 pazienti. E' stata osservata una riduzione statisticamente significativa della frequenza media mensile delle crisi ( $18 \pm 23$  vs  $13 \pm 16$ ,  $p=0.025$ ). 5 pazienti (12%) hanno presentato effetti collaterali, che in tre ha portato alla sospensione del farmaco.

I nostri dati preliminari suggeriscono buona efficacia e tollerabilità dell'eslicarbazepina come terapia aggiuntiva nei pazienti con EF.



***Emilia Romagna Study on Pregnancy and Exposure to Antiepileptic drugs (ESPEA): uno studio di popolazione sull'esposizione ai farmaci antiepilettici in gravidanza***

*B. Mostacci<sup>1</sup>, C. Piccinni<sup>2</sup>, F. Bisulli<sup>1,3</sup>, G. Astolfi<sup>4</sup>, E. Poluzzi<sup>2</sup>, G. Accetta<sup>1</sup>, A. Curti<sup>2</sup>, R. D'Alessandro<sup>1</sup>, G. Cocchi<sup>2</sup>, L. Conti<sup>2</sup>, P. Tinuper<sup>1,3</sup>, ESPEA Group*

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

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC, Università di Bologna*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie DIBINEM, Università di Bologna*

<sup>4</sup> *Registro IMER, Dipartimento di Scienze biomediche e chirurgico specialistiche Università degli Studi di Ferrara*

Stabilire il rischio comparato di aborto, malformazioni congenite maggiori (MCM) ed altri eventi avversi fetali dopo esposizione intrauterina ai FAE in Emilia Romagna

I dati sono stati ottenuti da registri regionali ufficiali: Certificato d'Assistenza al Parto (CedAP), registro delle dimissioni ospedaliere (SDO), registri delle prescrizioni rimborsabili e registro delle malformazioni congenite (IMER). Il periodo di osservazione era il triennio 2009-2011.

Abbiamo identificato 111284 parti, 16408 aborti spontanei e 17551 interruzioni volontarie di gravidanza (IVG). Seicentoundici gravidanze (0.42%; 95% CI: 0.39-0.46) erano esposte ai FAE. Il 21% delle gravidanze è terminato in IVG nelle esposte ai FAE, contro il 12% delle non esposte (OR:2.24; CI 1.41-3.56). Trecentocinquantaquattro neonati (0.31%, 95% CI: 0.28-0.35) sono stati esposti ai FAE nel primo trimestre. Le MCM avevano una prevalenza del 2.3% nelle esposte (2.2% in monoterapia, 3.1% in politerapia) e 2.0% nelle non esposte.

Il rischio di MCM nei neonati esposti è risultato quasi sovrapponibile a quella dei non esposti, aumentando lievemente in politerapia. L'incidenza di IVG era significativamente maggiore nelle esposte. Questo potrebbe riflettere una maggiore incidenza di MCM riscontrate in gravidanza o altre ragioni. Il dato merita ulteriori studi.



## *L'influenza della stimolazione vagale sul sonno: parametri ipnici in pazienti con epilessia prima e durante trattamento*

*C. Pizzanelli, E. Di Coscio, L. Carnicelli, M. Maestri, F.S. Giorgi, M. Guida, E. Bonanni, U. Bonuccelli*

*Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

La Stimolazione vagale (VNS) è una metodica ampiamente utilizzata per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente. Oltre agli effetti antiepilettici essa produce effetti anche sulla vigilanza e sul sonno attraverso meccanismi non completamente chiariti, ma che coinvolgono le proiezioni del nervo vago al nucleo parabrachiale ed al locus coeruleus e le successive diffuse connessioni di questi nuclei con il talamo e la corteccia cerebrale. Gli studi che analizzano l'influenza della VNS sul sonno notturno nell'uomo sono limitati. Vengono presentati i dati ottenuti presso il nostro Centro del Sonno al riguardo.

Dieci pazienti con epilessia farmaco resistente sono stati sottoposti a polisonnografia notturna in condizioni basali e 6-12 mesi dopo VNS. Sui tracciati è stata eseguita l'analisi di macro- e microstruttura del sonno (CAP-rate ed analisi specifiche in CAP e NCAP). I pazienti sono stati sottoposti inoltre a valutazioni oggettive della vigilanza mediante Multiple Sleep Latency Test (MSLT).

La VNS ha prodotto una riduzione della percentuale di sonno REM (REM preVNS  $15.0 \pm 4.4$  vs VNS-treatment  $9.7 \pm 2.9$   $p < 0.05$ ) ed un aumento del sottotipo A1 del CAP (A1 index preVNS  $24.0 \pm 8.2$  vs VNS-treatment  $36.2 \pm 11.0$   $p < 0.05$ ). Le latenze al sonno hanno mostrato una tendenza, pur non statisticamente significativa, ad aumentare durante il trattamento con VNS.

I risultati ottenuti indicano un'influenza della VNS sul sonno e sulle strutture che regolano il ciclo sonno-veglia. In particolare la VNS mostra effetti di promozione della veglia e di stabilità e consolidamento del sonno ad onde lente.



***Epilessia nei tumori cerebrali primitivi: i risultati del follow-up a lungo termine del progetto PERNO (Progetto Emiliano Romagnolo in Neuro-Oncologia)***

*E. Pasini, R. Michelucci, gruppo epilettologico del PERNO\**

IRCCS delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

Definizione della prognosi a lungo termine della epilessia nei pazienti con tumore cerebrale primitivo (TCP).

Raccolta delle caratteristiche delle crisi a due anni dall'intervento

Dei 100 pazienti con TCP ed epilessia inizialmente arruolati, 52 (41 con tumore ad alto grado –TAG - e 11 con tumore a basso grado - TBG) sono stati monitorati per almeno due anni (832 giorni in media).

Nei casi di TBG il peggioramento della frequenza critica post-chirurgica correlava con la presenza di recidiva/progressione del tumore (5 casi su 7), mentre la stazionarietà delle crisi si associava ad un andamento stabile del quadro neuroradiologico.

Nei casi di TAG il 68% dei pazienti ha avuto un miglioramento nella frequenza delle crisi (39% seizure-free) dopo l'intervento, che è persistito nel follow-up indipendentemente dalla prognosi del tumore (53% di pazienti deceduti a 2 anni).

Nel nostro studio il follow-up a due anni sembra evidenziare:

nei TBG una stretta e diretta correlazione dell'epilessia con l'evoluzione e la terapia chirurgica del tumore

nei TAG una relativa benignità dell'epilessia indipendentemente dalla frequenza critica preoperatoria e/o dalla presenza di un residuo tumorale.

*\* Progetto finanziato dal Programma di ricerca Regione-Università 2007-2009 Area 1a – Innovative Research*



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*“Clinica Adulti”*



## *Un caso di encefalite da Dengue manifestatasi con stato di male non convulsivo*

*F. Assenza<sup>1</sup>, N. Brunelli<sup>1</sup>, A. Cascio Rizzo<sup>1</sup>, M. Ulivi<sup>1</sup>, E. Nicastrì<sup>2</sup>, M.L. Giancola<sup>2</sup>, A. Corpolongo<sup>2</sup>, A. Benvenga<sup>1</sup>, C. Campana<sup>1</sup>, G. Assenza<sup>1</sup>, M. Tombini<sup>1</sup>, V. Di Lazzaro<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma*

<sup>2</sup> *Istituto Nazionale Malattie Infettive "L.Spallanzani", Roma*

In ritorno dal Brasile, un paziente di 79 anni portatore di pacemaker, manifestava la comparsa insidiosa di sopore, scarsa responsività agli stimoli esterni e febbre (38.5°C). Gli esami ematochimici e la TC cranio con mdc risultavano normali. L'EEG mostrava la presenza subcontinua di onde aguzze e complessi punta-onda degradata ad espressione diffusa, prevalenti sulle sedi fronto-temporali bilaterali.

Tale quadro veniva interpretato e trattato come uno stato di male parziale complesso. Contestualmente, la rachicentesi rilevava una lieve iperproteinorachia in assenza di pleiocitosi liquorale. La sierologia per virus comuni risultava negativa. Data la persistenza della febbre, veniva intrapresa terapia antivirale e antibiotica ad ampio spettro. Nel frattempo, l'estensione dell'esame sierologico evidenziava una positività per virus Dengue (IgM e IgG).

Il profilo clinico della Dengue è in continua evoluzione e le manifestazioni neurologiche vengono descritte sempre più frequentemente, anche in assenza della classica sintomatologia sistemica. Tipicamente esse includono febbre, cefalea e alterazione dello stato di coscienza. Le crisi epilettiche annoverate sono prevalentemente generalizzate.

Questo caso aggiunge lo stato di male parziale complesso alle possibili manifestazioni dell'encefalite da Dengue, e sottolinea l'importanza di considerarla nella diagnosi differenziale dei disturbi encefalopatici in pazienti che hanno recentemente visitato aree endemiche.



## *Epilessia e Sindrome di Down: la nostra casistica personale*

*D. Audenino<sup>1,2</sup>, D. Laricchia<sup>2</sup>, K. Rikkani<sup>2</sup>, L. Pandolfini<sup>2</sup>, M. Belletti<sup>2</sup>, C. Frenzo<sup>2</sup>, R. Pizzo<sup>2</sup>, C.I. Parodi<sup>1,2</sup>, A. Pilotto<sup>3</sup>, M. Del Sette<sup>2</sup>, A. Cocchella<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> S. C Neurologia E. O Ospedali Galliera, Genova

<sup>2</sup> S.S.C Neurofisiopatologia E.O Ospedali Galliera, Genova

<sup>3</sup> S. C Geriatria -Centro Centro per la Cura della Sindrome di Down E.O Ospedali Galliera, Genova

Fino agli anni '60 l'epilessia era considerata rara nelle persone affette da Sindrome di Down. Langdon Down che per primo la descrisse non ne menzionò neppure l'associazione. Oggi invece è ben noto che l'epilessia è più frequente nei pazienti affetti da Sindrome di Down rispetto alla popolazione generale con un range di prevalenza tra l'8 ed il 17% .

Nel nostro Ospedale esiste il centro regionale di cura della Sindrome di Down. Riportiamo dunque la nostra esperienza circa l'associazione tra epilessia e sindrome di Down.

E' stata fatta un'analisi retrospettiva sui 301 pazienti affetti valutando in base a diverse fasce d'età in quanti sia stata sospettata l'epilessia ed in quanti è sia stata poi confermata.

In particolare sono state analizzate le fasce d'età oltre ai 20 anni. E' stata quindi valutata l'età di esordio, la tipologia delle crisi (esordio focale vs generalizzate), la risposta alla terapia antiepilettica, la possibile presenza di fattori scatenanti.

Dei 301 pazienti 140 sono femmine e 161 maschi, il 38% circa ha un'età inferiore a 20 anni (il 24% tra 0 e 13 anni), il 43% circa ha un'età compresa tra i 20 ed i 40 anni ed il 19% circa oltre i 40 anni.

Dei 187 pazienti con età a partire dai 20 anni ben 43 pazienti (il 22%) sono stati valutati negli ultimi tre anni per una sospetta epilessia confermata in 18 pazienti (9.6% dei casi) . In particolare in 7 pazienti di età compresa tra i 20 ed i 40 anni (8.7 %) ed in 11 pazienti di età superiore ai 40 anni (10.4%). Le crisi epilettiche presentate sono state sia di tipo focale che generalizzate ed in un caso l'esordio di epilessia si è manifestato con uno stato di male non convulsivo.

La monoterapia antiepilettica ha ottenuto un buon controllo delle crisi e solo 4 pazienti sono stati posti in politerapia. In 12 dei 18 casi l'epilessia si manifestava in concomitanza alla comparsa dei primi segni di decadimento cognitivo e di Alzheimer conclamato.

I nostri dati non si discostano da quelli riportati in letteratura. Senza dubbio il decadimento cognitivo precoce e l'esordio della malattia di Alzheimer coincidono con il secondo picco di insorgenza dell'epilessia nel paziente Down che inizia ad essere considerato "anziano" già attorno ai 30-40 anni. Il trattamento delle crisi epilettiche è fondamentale per evitare un ulteriore peggioramento cognitivo.



## *Displasia corticale focale: descrizione di 2 casi familiari con bassa espressività clinica ed indagine genetica*

A. Bartocci<sup>1</sup>, P. Prontera<sup>2</sup>, M. Cecconi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.C. di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliera di Perugia

<sup>2</sup> Istituto di Genetica Medica Azienda Ospedaliera di Perugia

Le displasie corticali focali (DCF) sono un gruppo eterogeneo di lesioni malformative dovute ad un alterazione dello sviluppo corticale nell'area interessata (1). Normalmente sono correlate con Epilessie molto farmacoresistenti che abbisognano della terapia chirurgica (1).

Descriviamo i casi di 2 sorelle in cui l'Epilessia è insorta tardivamente (rispettivamente all'età di 41 e 36 anni, nel 2009 e 2008) con un breve cluster di crisi per tutte e due occorse con crisi solo nel sonno (forse parziali con secondaria generalizzazione). In coincidenza con l'introduzione della terapia dal 2009 non hanno più presentato crisi. In una recente rivalutazione clinico-sindromica effettuata per sospendere la terapia la RMN encefalica delle sorelle ha evidenziato in entrambe una displasia corticale con 2 diverse localizzazioni (frontale e occipitale).

Vengono discusse le particolarità dei casi in correlazione con le indagini genetiche effettuate.

### *Bibliografia*

1. Sang Kurt Lee, Dong-Wook Kim: "Focal Cortical Dysplasia and Epilepsy Surgery" *Journal of Epilepsy Reserch*; Vol. 3 N. 2 : 43-47; 2013.



## ***Ruolo dei difetti di continuità ossea in fossa cranica media nell'epilessia refrattaria criptogenetica del lobo temporale: uno studio controllato***

*M.A. Bellavia<sup>1,2</sup>, G. Pustorino<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, S. Calabrò<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, A. Gambardella<sup>2</sup>, A. Labate<sup>2</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, A. Gangemi<sup>3</sup>, P. Versace<sup>3</sup>, E. Africa<sup>3</sup>, A. Porcelli<sup>3</sup>, M. Campello<sup>4</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

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

*<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia di Catanzaro*

*<sup>3</sup> Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria*

*<sup>4</sup> Unità di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria*

I difetti di continuità ossea della fossa cranica media possono causare encefalocele o meningocele temporale. Il ruolo epilettogeno dell'encefalocele è ben definito, mentre non lo è altrettanto quello del meningocele. Scopo del nostro studio è indagare la prevalenza dei difetti ossei della fossa cranica media in pazienti con epilessia refrattaria criptogenetica del lobo temporale (ERCT) ed in controlli non epilettici.

Sono stati inclusi 30 pazienti con ERCT e 44 controlli con ictus ischemico in fase acuta. Tutti i soggetti hanno eseguito una TC cranio a strato sottile. I soggetti con difetti della teca cranica hanno eseguito una RM encefalo mirata ad evidenziare erniazione meningea e/o encefalica.

Un difetto di continuità ossea è stato evidenziato in 0/44 controlli e 4/30 pazienti; in questi ultimi, la RM encefalo ha evidenziato encefalocele in 2/4 pazienti e meningocele nei 2 pazienti rimanenti. Un paziente con encefalocele è stato sottoposto a lesionectomia ed è rimasto libero da crisi a 30 mesi di follow-up.

La presenza di un encefalocele temporale dovrebbe essere sistematicamente indagata in pazienti con ERCT poiché la lesionectomia può determinare libertà da crisi. La relazione tra meningocele temporale e ERCT rimane ancora sconosciuta.



## *Un caso di sca-nstemi dopo crisi convulsiva*

*G. Boero<sup>1</sup>, A. La Neve<sup>2</sup>, V. Russo<sup>3</sup>, A. Bolognino<sup>3</sup>, L. Lassandro Pepe<sup>3</sup>, S. Internò<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *S.C. Neurologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto*

<sup>2</sup> *Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, Università di Bari*

<sup>3</sup> *S.C. Cardiologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto*

Descriviamo il caso di una paziente affetta da epilessia che successivamente ad una crisi convulsiva ha presentato una SCA-NSTEMI, in assenza coronaropatia ostruttiva.

Caso clinico: F, 58aa, senza fattori di rischio cardiovascolari; affetta dal 2011 da EF Lesionale post-traumatica con crisi sporadiche, caratterizzate da riduzione del contatto e staring di alcuni secondi. Dal dicembre 2013 a seguito di secondaria generalizzazione è in terapia con oxcarbazepina (900 mg/die), con parziale beneficio. Il 27/9/2014 recidiva di crisi p.s.g., Ricoverata alle ore 12.00 in ambiente neurologico presenta ripetuti episodi di vomito e lamenta epigastralgia continua. Viene sottoposta ad EEG (non anomalie epilettiformi), esami ematochimici (lieve rialzo della troponinaI [0.351(0.00-0.160)]), ECG (lieve sopraslivellamento del tratto ST da V1 a V3). Persistendo l'epigastralgia, alle ore 18.00 effettua nuovo dosaggio della troponinaI (4.220) ed ECG, sovrapponibile al precedente. Trasferita in ambiente cardiologico nei giorni successivi continua a presentare rialzo della troponinaI fino al massimo di 5.06 (ore 22.00 del 27/9) con successiva graduale normalizzazione. La paziente viene sottoposta a coronarografia (nella norma) ed ecocardiogramma (nella norma); ECG alla dimissione nella norma.

Il caso descritto è suggestivo di miocitolisi focale vacuolare, condizione descritta in pochi casi di letteratura e potenzialmente responsabile di SUDEP.



## *Uno strano caso di encefalite autoimmune sieronegativa*

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

*<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Movimento, Sezione di Neurologia Clinica, Ospedale Policlinico 'GB Rossi', Università di Verona*

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

Presentiamo il caso di una donna di 83 anni, con anamnesi muta per epilessia, affetta da stato confusionale acuto e iperpiressia. All'ingresso presenta una crisi epilettica generalizzata e in seguito permane confusa, ma non ha segni di lato. Nei giorni successivi sviluppa un'emiparesi sinistra associata a febbre e stato soporoso. Esegue TAC seriate e una RMN, negative, e l'EEG mostra attività destrutturata di bassa ampiezza sulle derivazioni di destra, in assenza di parossismi. La rachicentesi evidenzia modesto danno di barriera.

Dopo una settimana ricominciano le crisi epilettiche, discrete, poi subentranti, controllate dalla terapia. Si sveglia e permane plegica sinistra, ma a 15 giorni peggiora di nuovo lo stato di coscienza, non giustificato dal quadro EEG. Al controllo RMN vi è una iperintensità in FLAIR dei giri corticali frontali destri, mentre una nuova PL risulta non diagnostica (negativi anche autoanticorpi). A tre settimane compaiono segni di sofferenza all'emisfero controlaterale: clonie arti di destra e, all' EEG, componenti delta quasi periodiche e aguzze.

Viene iniziata terapia steroidea ad alte dosi ev, seguita da coda per os e si ha un graduale recupero dello stato di coscienza e, dopo una settimana, un recupero motorio agli arti di sinistra.



***Crisi riflesse Praxis-Induced, case report***

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

*Neurologia Università Campus Bio-Medico, Roma*

Le crisi epilettiche riflesse rimangono spesso misconosciute e quindi sottostimate a causa della difficoltà di riprodurre gli stimoli provocativi.

Riportiamo il caso di LN, 27 anni, già seguita per un'epilessia generalizzata per cui aveva assunto carbamazepina, fenobarbital (durante le gravidanze) ed in corso di terapia con lamotrigina. Da un anno presentava 'scatti' agli AASS prevalentemente al mattino ed in corso di compiti visuo-motori (gioco con costruzioni e compilazione moduli), concomitava importante disturbo ansioso-depressivo. Gli EEG standard non rilevavano parossismi indicativi di epilessia mioclonica neppure durante le tradizionali prove di HP e SLI. Veniva sospettato un disturbo di tipo somatoforme vs distonia della scrittura. Si studiava quindi con video-EEG durante somministrazione di diversi task, un solo specifico stimolo visuo-motorio e decision-making (scrivere calcoli) quando effettuato con la mano destra, induceva parossismi polipunta-onda diffusi di durata proporzionale al compito, correlati a mioclono corticale degli AASS a distribuzione disto-proximale. Veniva fatta diagnosi di crisi riflesse praxis-induced in JME e modificata la terapia con valproato.

Le crisi riflesse prassia-indotte sono un tratto caratteristico delle IGE, più frequenti nella JME ove identificano un sottotipo a peggiore prognosi. Il meccanismo ictogenetico sottostante supporta l'idea della JME come epilessia di sistema.



## *Prima visita Centro Epilessia: studio osservazionale*

*F. Dainese, M. Sallemi, V. Poloni, F. Paladin*

*Centro Epilessia, UOC Neurologia, Venezia*

Valutare la variabilità dei casi di pazienti giunti all'osservazione nell'ambulatorio del Centro Epilessia di Venezia per prima visita nel sospetto di epilessia.

Sono stati presi in analisi i pazienti afferenti al Centro Epilessia di Venezia dal 2010 al 2014 con modalità d'invio tramite il centro unico prenotazioni per prima visita nel sospetto di epilessia. Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno eseguito un EEG standard ed almeno una visita di follow up se richiesto dopo la prima visita.

Su 535 pazienti giunti all'osservazione: 172 rientravano tra le diagnosi differenziali con epilessia, 54 presentavano unica crisi provocata, 81 presentavano più crisi epilettiche ma non rispondevano ai criteri di inclusione. Una diagnosi di epilessia è stata formulata ai restanti 228 pazienti che soddisfano i criteri di inclusione; 125 femmine e 103 maschi con età media di 51 anni, età media di insorgenza di 34. Il 53% dei pazienti presentavano anomalie lente all'EEG, il 27% anomalie parossistiche, il 12% anomalie aspecifiche, il 9% non presentavano anomalie di rilievo. Il 34% ha presentato crisi di tipo parziale semplice, il 52% parziale complesso, 14% crisi generalizzate. Sono state riscontrate 14 epilessie idiopatiche, 110 criptogenetiche, 104 sintomatiche. La risposta terapeutica dei pazienti trattati con lo stesso farmaco per almeno 12 mesi è stata di libertà dalle crisi nel 51%, riduzione nel 18%, non responsività nel 31%. I pazienti definibili farmacoresistenti sono il 27%. Abbiamo riscontrato una differenza significativa tra pazienti farmacoresistenti e farmacosensibili in termini di età (p-value = 0.04), età d'insorgenza (p-value = 0.005) e frequenza delle crisi (p-value < 0.005).

Dei pazienti giunti all'osservazione per prima visita per epilessia la diagnosi è stata confermata nel 42% dei casi. I pazienti definibili farmacoresistenti sono stati il 27% (osservazione di almeno 12 mesi). I pazienti farmacoresistenti nel nostro studio risultano essere significativamente di più al di sotto dei 60 anni di età.



***Epilessia parziale continua da angiopatia amiloide cerebrale infiammatoria: un case report***

A. Di Liberto<sup>1</sup>, B. Ferrero<sup>1</sup>, E. Viglietta<sup>1</sup>, A. Gaii Via<sup>1</sup>, P. Barbero<sup>1</sup>, F. Piazza<sup>1</sup>, M. Dotta<sup>2</sup>, L. Durelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SCDU Neurologia 1, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

<sup>2</sup> SCO Neurologia, Ospedale San Lazzaro di Alba, Alba (CN)

Descriviamo un caso di epilessia parziale continua da angiopatia amiloide cerebrale infiammatoria (I-CAA).

Donna settantaquattrenne; a gennaio 2014 emorragia atipica parieto-occipitale destra, da aprile ricorrenti stati di male parziale, associati a emiparesi sinistra ingravescente e iperintensità della sostanza bianca perilesionale in T2/FLAIR; parziale risposta cognitivo-motoria a basse dosi di prednisone, inefficaci acido valproico, fenitoina, levetiracetam, lacosamide, zonisamide, fenobarbitale (anche in associazione). A gennaio 2015 ricovero per epilessia parziale continua (clonie volto e arto superiore), cefalea bifrontale, grave emiparesi sinistra e stato soporoso. In risonanza incrementata l'alterazione destra modestamente captante gadolinio; angiografia negativa; spettroscopia aspecifica; PLEDs plus all'EEG; iperproteinorachia all'esame del liquor con PCR virali negative; ACE, Ab anti SNC, NMDAR, proteina 14.3.3 negativi; genotipo APOE ε3ε3.

Diagnosticata I-CAA, effettuati 10 giorni di metilprednisolone con regressione delle clonie - per cui ridotti gli anti-epilettici a carbamazepina e fenobarbitale - miglioramento di vigilanza e partecipazione ambientale. Impostata ciclofosfamide alla dimissione senza attuali recidive.

La I-CAA è un'encefalopatia dell'anziano che si presenta con cefalea, alterazioni cognitivo-comportamentali, deficit focali e crisi comiziali da considerare negli stati di male parziale refrattari poiché può rispondere alla terapia immunosoppressiva. La diagnosi differenziale va posta con infezioni, gliomatosi, linfomi, sarcoidosi e vasculiti.



*Fibrillazione atriale parossistica in corso di crisi parziali: descrizione di un caso e review della letteratura*

*M. Fanella, L. Basili, J. Fattouch, S. Casciato, A. Morano, M. Albini, M. Manfredi, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura*

*Centro per la Cura dell'Epilessia - Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico 'Umberto I', Università "La Sapienza" di Roma*

Le aritmie sono frequenti nel corso di crisi epilettiche prevalentemente ad esordio temporale e possono predisporre alla morte improvvisa (SUDEP): le tachicardie sinusali sono tra i pattern elettrocardiografici più comuni, le bradicardie sono rare mentre le aritmie potenzialmente pericolose come la fibrillazione atriale sono eccezionali. Vi presentiamo un caso di fibrillazione atriale in corso di crisi parziale con revisione della letteratura.

Descriviamo il caso di un paziente di 62 anni affetto da fibrillazione atriale parossistica senza cardiopatia strutturale/valvolare, in trattamento con antiaritmici e anticoagulanti, giunto alla nostra osservazione per episodi transitori di afasia, confusione mentale e automatismi oro-alimentari e gestuali. Sono stati eseguiti v-EEG, EEG holter, RMN encefalo.

Durante il monitoraggio v-EEG è stata registrata una crisi epilettica a semeiologia analoga agli episodi descritti in anamnesi, ad origine dalle regioni temporali sinistre. Contestualmente la traccia elettrocardiografica ha mostrato un' aritmia interpretata come fibrillazione atriale. La registrazione EEG holter non ha evidenziato episodi critici. La RMN encefalo è risultata nella norma.

Il caso clinico risulta interessante per la rarità della fibrillazione atriale come fenomeno ictale, per le connessioni cortico-sottocorticali determinanti gli effetti cardiovascolari e per le ricadute terapeutiche (complessità del trattamento antiepilettico, antiaritmico e anticoagulante) soprattutto nelle forme di epilessia farmacoresistente.



***“Facio-brachial dystonic seizure” in encefalopatia da anticorpi anti-hu: caso clinico***

*D. Fatuzzo, L. Giuliano, C. Sueri, C.E. Cicero, V. Lingenti, V. Sofia*

*Dipartimento “G.F. Ingrassia” – Università di Catania*

Le sindromi paraneoplastiche da anticorpi anti-Hu possono presentarsi con diversi quadri: neuropatie sensitive, mielopatia, encefalomieliti, encefaliti limbiche, opsoclono-mioclono e degenerazione cerebellare.

Donna di 61 anni con anamnesi positiva per patologia neoplastica, da circa 1 anno presenta episodi caratterizzati da clonie al braccio sinistro talora con diffusione all'emivolto. In due episodi ha presentato secondaria generalizzazione. Sono successivamente comparsi movimenti involontari continui ed atteggiamento distonico all'arto superiore sinistro ed ipertono plastico agli arti di sinistra. La paziente è stata sottoposta ad indagini sierologiche, liquorali, neurofisiologiche e radiologiche.

Le registrazioni elettroencefalografiche hanno evidenziato subcontinue sharp-waves e punte sulle regioni centro-parietali di destra correlate a mioclonie distali a carico dell'arto superiore di sinistra, sia in veglia che in sonno. Il liquor cefalorachidiano ha mostrato indice di link aumentato, bande oligoclonali e positività degli anticorpi anti-hu, presenti anche sul siero in progressivo aumento. Anticorpi anti-LGI1 e anti-NMDA negativi. Una Tc polmonare e PET total body, sono risultate negative.

Descriviamo questa sindrome paraneoplastica per la peculiarità della presentazione clinica e della eziologia, poco descritte in letteratura.



## *Lo starnuto come segno localizzatore di epilessia temporale*

*C. Fois, A. Rassu, S. Fenu, R.M. Murrighile, G.P. Sechi*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC di Neurologia, Università degli studi di Sassari*

L'esistenza dello starnuto come manifestazione epilettica è nota già dal 1954, con gli esperimenti di stimolazione del lobo temporale da parte di Jasper<sup>1</sup>. Tuttavia, 5 sono i casi di pazienti con starnuto critico riportati finora in letteratura.<sup>2-5</sup> Queste singole segnalazioni riconducono l'origine di questa manifestazione parossistica a scariche critiche coinvolgenti le porzioni mesiali del lobo temporale.

Riportiamo il caso di un paziente di 55 anni. Anamnesi muta. A 45 anni esordio di episodi critici plurimensili caratterizzati da sensazione gastrica ascendente, rottura del contatto, automatismi oro-mandibolari e bimanuali, starnuti in salve e fase postcritica prolungata. Comparsa negli anni di farmacoresistenza.

Diversi EEG intercritici mostrano anomalie, anche in sequenze prolungate, di punte lente di ampio voltaggio nelle derivazioni temporali anteriori di entrambi gli emisferi, quantitativamente prevalenti a destra. Alla RM encefalo: presenza di sclerosi ippocampale destra.

Il caso da noi studiato riporta una rara manifestazione epilettica, scarsamente ricercata e spesso misconosciuta nella pratica clinica. Riconoscere lo starnuto come segno localizzatore di una epilessia del lobo temporale nell'ambito di una manifestazione epilettica, può agevolare l'iter diagnostico favorendo l'esecuzione di indagini mirate alla ricerca di un chiaro focolaio epilettogeno. Questo diventa indispensabile nei pazienti con sclerosi ippocampale ed epilessia farmacoresistente, suscettibili di terapia chirurgica.

### *Bibliografia*

1. Penfield W, Jasper HH. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. 2nd ed. Boston: Boston Little, Brown and Company; 1954
2. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Blakiston Company; 1901: 200.
3. Kofman O. Paroxysmal sneezing. *Journal of Canadian Medical Association* 1964;91:154-7
4. P. Myriantopoulou, S.S. Papacostas. Abstracts / *Journal of the Neurological Sciences* 333 (2013) e1-e64. doi:10.1016/j.jns.2013.07.193
5. Rodríguez-Osorio X et al. Postictal sneeze: An old but still under-recognized epileptic symptom. *Seizure* 2013;22:911-912



## *Disturbi dell'arousal in adulti con epilessia focale e generalizzata*

*L. Giuliano, D. Fatuzzo, C. Sueri, V. Lingenti, V. Sofia*

*Clinica neurologica. Dipartimento "G.F. Ingrassia" – Università di Catania*

I disordini dell'arousal NREM sono più frequenti nei pazienti con epilessia frontale notturna (NFLE). Una maggiore incidenza di parasonnie è stata riscontrata in bambini con epilessia generalizzata idiopatica (IGE). Nell'epilessia mioclonica giovanile (JME) studi neuropsicologici e di neuroimaging hanno dimostrato una disfunzione frontale. Scopo del nostro studio è di valutare la presenza di disordini dell'arousal in soggetti adulti affetti da epilessia generalizzata (JME) e focale (NFLE).

Abbiamo valutato in pazienti con diagnosi di JME e di NFLE, che erano stati sottoposti a videopolisonnografia (VPSG), la presenza alla VPSG di eventi parasonnici NREM e un'anamnesi positiva per parasonnie. Abbiamo confrontato i dati ottenuti con quelli di controlli sani. Due medici esperti in epilessia e disturbi del sonno hanno valutato il profilo ipnico dei pazienti.

Sono stati inclusi nello studio di 13 pazienti con JME, 13 pazienti con NFLE e 13 controlli sani. Abbiamo riscontrato la presenza di eventi elettroclinici riconducibili a disturbi dell'arousal in 9 pazienti con JME, in 10 pazienti con NFLE ed in 6 controlli sani.

I dati, seppur limitati dal numero del campione, dimostrano una maggiore incidenza di disordini dell'arousal nei pazienti con epilessia, sia focale che generalizzata, rispetto alla popolazione generale.



*Funzioni attentive ed esecutive nell'epilessia frontale farmaco resistente*

*V. Manfredi, A. Parente, F. Villani, A.R. Giovagnoli*

*Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia Applicata, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

Gli aspetti cognitivi dell'epilessia temporale farmaco resistente sono stati particolarmente approfonditi; meno noti sono i profili cognitivi dell'epilessia frontale (ELF). Scopo di questo lavoro è valutare le funzioni attentive ed esecutive nell'ELF farmaco resistente e verificarne la specificità rispetto all'epilessia temporomesiale (ETM).

Hanno partecipato allo studio 24 pazienti con ELF farmaco resistente, 34 pazienti con ETM farmaco resistente e 42 controlli sani, valutati mediante test neuropsicologici (Corsi Span, Torre di Londra, Weigl Sorting, Trail Making A-B, Matrici Attentive, Fluenza verbale su indizio fonemico).

Rispetto ai controlli, i pazienti con ELF hanno mostrato deficit significativi nelle competenze di attenzione selettiva ( $p=0.001$ ), memoria di lavoro ( $p=0.002$ ) e fluenza fonemica ( $p=0.002$ ) mentre i pazienti con ETM sono risultati compromessi nella fluenza fonemica ( $p<0.001$ ) e nella memoria di lavoro ( $p=0.002$ ). Non sono emerse differenze significative tra i pazienti con ELF ed ETM.

Questo lavoro evidenzia che i pazienti con ELF farmaco resistente sono compromessi solo in alcune funzioni attentive o esecutive. Tali deficit, riscontrati anche nell'ETM, non rappresentano un profilo specifico. La presenza di una zona epilettogena frontale o temporomesiale, l'elevata frequenza delle scariche epilettiche e gli effetti dei farmaci antiepilettici possono determinare la gravità di questi deficit.



## *Valutazione neuropsicologica in 33 pazienti con Epilessia Frontale Notturna (NFLE)*

*V. Menghi<sup>1,2</sup>, N. Pilolli<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, R. Poda<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, C. Leta<sup>1,2</sup>, C. Stipa<sup>1,2</sup>, F. Provini<sup>1,2</sup>, G. Plazzi<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

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

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

Studiare il profilo neuropsicologico di una coorte di pazienti con NFLE.

Abbiamo effettuato una valutazione neuropsicologica, inclusa la valutazione intellettiva (Wechsler Intelligence Scale for Adults e Raven's Progressive Matrices) nei pazienti con NFLE afferenti al nostro Istituto dal Luglio 2013 al Dicembre 2014. Un sottogruppo di pazienti selezionati (intelligenza normale ed età >16 anni) hanno eseguito una batteria standardizzata di test neuropsicologici .

Abbiamo reclutato 33 pazienti (M:F=14:19; età media 40.3 anni, range 17-69; preferenza manuale destra: 100%), tra cui 3 con deficit intellettivo. In 27 pazienti il QI verbale è risultato inferiore a quello di performance (QI totale medio 97.7; QI verbale 92.7, QI performance 104.3). 63% dei pazienti avevano almeno un test neuropsicologico alterato. I tests di fluenza verbale, di memoria verbale e non verbale, di attenzione visiva selettiva erano deficitari nel 34.5%, 34.4% e 31% dei pazienti rispettivamente, mentre la memoria di lavoro nel 10.4%. Le prove di flessibilità cognitiva sono risultate normali in tutti i pazienti testati.

Il QI verbale è risultato maggiormente compromesso del QI di performance nella maggior parte dei pazienti. Memoria, fluenza verbale e attenzione visiva selettiva sono le funzioni maggiormente deficitarie, mentre la flessibilità cognitiva risulta preservata.



## ***Proteina tau liquorale come biomarker di stato epilettico: uno studio retrospettivo***

*G. Monti<sup>1,2</sup>, A. Chiari<sup>2</sup>, G. Giovannini<sup>1,2</sup>, R. Bedin<sup>2</sup>, M. Tondelli<sup>1,2</sup>, P. Nichelli<sup>1,2</sup>, T. Trenti<sup>3</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>*

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

*<sup>2</sup> Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense, AUSL Modena*

*<sup>3</sup> Dipartimento di Tossicologia-Patologia Clinica, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense, AUSL Modena*

Prognosi e outcome dopo uno stato epilettico (SE) sono basati su parametri clinici ed elettroencefalografici. La tau è una proteina fosforilata, localizzata a livello neuronale e assonale nel sistema nervoso centrale. Non esistono studi che abbiano valutato il valore di t-tau liquorale durante lo SE.

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo nel periodo 2006-2014, identificando 28 pazienti con SE, sottoposti all'esordio a rachicentesi, per escludere un'infezione virale cerebrale. La presenza di danno strutturale acuto cerebrale era criterio di esclusione. I livelli di proteina t-tau sono stati correlati con: variabili elettro-cliniche dello SE, risposta al trattamento antiepilettico, outcome neurologico ed epilettologico.

Livelli di t-tau erano estremamente alti (> 50.000 pg/mL) in 6 pazienti, moderatamente alti in 7, normali in 15. Emergeva una correlazione positiva tra durata dello SE e livelli di t-tau. I 17 casi responsivi alla terapia antiepilettica, avevano normali valori di t-tau. La regressione logistica univariata calcolata con la disabilità residua come variabile dipendente hanno mostrato che alti livelli di t-tau liquorale potevano predire lo sviluppo di disabilità (OR=38.8, p=0,004).

La t-tau liquorale sembra essere un possibile biomarker di severità dello SE e predire in maniera indipendente l'outcome neurologico e quindi la disabilità dopo uno SE.



***Esordio di MELAS con crisi allucinatorie complesse: video EEG***

*A. Naldi, G. Tondo, G. Strigaro, C. Varrasi, R. Cantello*

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

L'encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi stroke-like (MELAS) è un disordine mitocondriale dovuto nell'80% dei casi a mutazione mtDNA A3243G; si manifesta, nel 70% dei casi, tra i 2 e i 20 anni. Può associarsi ad epilessia del lobo occipitale con crisi caratterizzate prevalentemente da allucinazioni visive semplici.

Descriviamo un esordio di MELAS caratterizzato da crisi allucinatorie complesse.

Uomo di 33 anni senza precedenti anamnestici, ricoverato per comparsa di allucinazioni visive, cefalea, aggressività, agitazione; all'esame neurologico emianopsia laterale omonima destra, bassa statura. EEG critico: crisi elettrocliniche con focus parieto-occipitale sinistro, clinicamente caratterizzate da afasia nominum ed allucinazioni visive complesse (visione di date e numeri, discromatopsie, presenza di persone) a coscienza integra. RMN encefalo: alterazione di segnale in sede temporo-occipitale sinistra. Ecocardiogramma: ridotta frazione di eiezione. Elevati lattati sierici. Dopo avvio di carbamazepina scomparsa delle anomalie epilettiformi.

All'indagine genetica positività per mutazione in posizione A3243G del mtDNA.

La peculiarità di questo caso clinico è rappresentata dalla presenza di allucinazioni visive complesse come sintomatologia d'esordio di MELAS.



## ***Disturbi comportamentali e levetiracetam in pazienti con neoplasia cerebrale ed epilessia: uno studio retrospettivo***

*L.R. Pisani<sup>1</sup>, P. Casiraghi<sup>2</sup>, S. Vidale<sup>3</sup>, L. Sironi<sup>3</sup>, F. Pisani<sup>4</sup>, V. Belcastro<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina*

*<sup>2</sup> U.O. Neurochirurgia, Ospedale S. Anna di Como*

*<sup>3</sup> U.O. Neurologia, Ospedale S. Anna di Como*

*<sup>4</sup> UOSD di Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento, Azienda Ospedaliera-Universitaria "G. Martino", Università degli Studi di Messina*

Scopo dello studio è valutare la frequenza di disturbi comportamentali in pazienti con neoplasia cerebrale e crisi epilettiche trattate con levetiracetam.

Sono stati retrospettivamente analizzati pazienti con neoplasia cerebrale afferenti all'Ospedale S. Anna di Como, escludendo quelli con: a) glioblastoma; b) tumore non primitivo; c) follow-up post-operatorio < 12 mesi; d) disturbi comportamentali non valutati tramite consulenza specialistica psichiatrica.

Di 140 pazienti esaminati (93F/47M; età: 35-88 anni), 80 presentavano crisi epilettiche trattate con levetiracetam (n=26) o con altri antiepilettici. La localizzazione della neoplasia era frontale in 40 pazienti, temporale in 17, parietale in 16 ed occipitale in 7. Disturbi comportamentali si sono verificati entro il primo mese di terapia in 10 pazienti (aggressività in 4, idee suicidarie in 4, depersonalizzazione in 2), tutti in monoterapia con levetiracetam e tutti con neoplasia frontale. La sospensione del levetiracetam sortiva una regressione delle manifestazioni psichiatriche. Non hanno presentato disturbi comportamentali i pazienti con neoplasia frontale trattati con altri antiepilettici e quelli con localizzazione non frontale e trattati con levetiracetam.

Le osservazioni del presente studio indicano una correlazione tra neoplasia frontale, terapia con levetiracetam e comparsa di disturbi comportamentali, suggerendo pertanto l'utilizzo di farmaci alternativi.



## ***Encefalite “Rasmussen like” e positività degli anticorpi anti – NMDAR***

*F. Pizzo<sup>1</sup>, S. Pradella<sup>1</sup>, S. Maestrini<sup>1</sup>, C. Ielapi<sup>1</sup>, D. Franciotta<sup>2</sup>, I. Pesaresi<sup>3</sup>, M. Paganini<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> CdRR Epilessie, SOD Neurologia II, AOU Careggi, Firenze*

*<sup>2</sup> IRCCS Mondino, Pavia*

*<sup>3</sup> SOD Neuroradiologia, Ospedale Cisanello, Pisa*

Lo spettro fenotipico delle encefaliti autoimmuni non paraneoplastiche è eterogeneo e i quadri clinici non correlano costantemente con i meccanismi fisiopatologici. Descriviamo un caso di positività anti NMDAR i cui aspetti fenotipici non sono comunemente correlati.

Donna di 52 anni, con “scosse” subcontinue agli arti superiori (prevalenti a sinistra) insorte da due anni con screening per malattie extrapiramidali negativo esegue LTV EEG. Durante gli episodi si registrano brevi sequenze di attività ritmica e incostanti onde puntute sulle derivazioni centro temporali prevalenti a destra. Le neuroimmagini standard, l'esame liquorale e degli anticorpi onconeurali risulta negativo, mentre si riscontra una positività per anticorpi anti NMDAR. Una RM ad alto campo mostra ipointensità e atrofia della corteccia rolandica e prerolandica bilateralmente con prevalenza destra. Tentativi terapeutici con LEV, PRI, VPA, sono risultati inefficaci e lieve miglioramento è stato ottenuto con l'associazione CLZ+ZNS. Attualmente, in terapia corticosteroidica, riporta beneficio ed è in programma un ciclo di plasmferesi.

Le caratteristiche clinico-neuroradiologiche e elettrofisiologiche Rasmussen like permettono di speculare su patogenesi diverse del danno da anticorpi NMDAR identificando un nuovo fenotipo clinico precedentemente non descritto.



## *Possibile encefalopatia immunomediata in paziente epilettico*

*A.L. Rassa, C. Fois, R. Piredda, R.M. Murrighile, V. Porcella, G.P. Sechi*

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC di Neurologia, Università degli Studi di Sassari*

Crescente attenzione viene posta, nella pratica clinica, alla precoce diagnosi di encefalopatie immunomEDIATE, suscettibili di terapia immunomodulante.<sup>(1, 2)</sup> Rimane tuttavia da chiarire la reale eziopatogenesi delle encefalopatie autoimmuni cosiddette sieronegative.<sup>(3)</sup>

Giovane di 28 anni. Familiarità per emicrania, bassa statura, disturbi psichiatrici. Anamnesi personale muta. Da circa tre mesi fenomeni dispercettivi di natura critica (allucinazioni uditive, visive e déjà-vu), stato ansioso, irritabilità. Dopo circa 20 giorni dall'inserimento del valproato, peggioramento clinico con disturbi cognitivi, mioclonie prevalenti a sinistra, crisi tonico-cloniche. EEG: ritmo di fondo diffusamente rallentato; anomalie puntute di ampio voltaggio, multifocali, biemisferiche.

RM encefalo ed accertamenti laboratoristico-strumentali negativi per eziologie infettive, autoimmuni o neoplastiche note. Profilo epatico, ammoniemia e biopsia muscolare nella norma. Pattern EEG familiare: anomalie lente multifocali biemisferiche (madre e sorella). Pronta risposta alla terapia con Metilprednisolone ed Ig ev e contestuale sospensione di VPA. In corso ulteriori accertamenti per sospetta malattia metabolica.

La diagnosi di encefalopatia autoimmune è possibile in presenza di una clinica suggestiva, con pronta risposta alla terapia immunomodulante, anche con accertamenti laboratoristico-strumentali negativi.<sup>(4)</sup> Rimane comunque una diagnosi di esclusione, che impone la ricerca di altre potenziali cause, quale un effetto tossico da valproato.

### *Bibliografia*

- Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. Ann NY Acad Sci. 2014 Oct 14.*
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol 2010, 257:509-517.*
- Najjar S, Pearlman D et al. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: Case report and literature review. Cogn Behav Neurol. 2013 Mar; 26(1):36-49.*
- Zuliani L, Graus F, Giometto B et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jun; 83(6):638-45.*



## ***Epilessia del lobo temporale mesiale come prima manifestazione di Lupus Eritematoso Sistemico (LES)***

*M. Tombini<sup>1</sup>, G. Assenza<sup>1</sup>, A. Benvenga<sup>1</sup>, C. Campana<sup>1</sup>, F. Assenza<sup>1</sup>, A. Rigon<sup>2</sup>, M. Vadacca<sup>2</sup>, A. Taccone<sup>2</sup>, A. Afeltra<sup>2</sup>, V. Di Lazzaro<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Neurologia, Università Campus Bio-Medico, Roma*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma*

Identificare e descrivere le forme di epilessia che si associano a Lupus Eritematoso Sistemico (LES), in particolare quelle in cui la diagnosi di epilessia ha preceduto quella di LES.

Sono state analizzate le cartelle cliniche dei pazienti afferenti ai nostri centri di Reumatologia ed Epilessia dal 2000 ad oggi, e selezionati i pazienti affetti da LES ed epilessia. Abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche e strumentali e il profilo immunologico dei pazienti, così come le terapie effettuate e la risposta clinica.

Sono stati identificati 13 pazienti, 5 dei quali, tutti di sesso femminile, hanno presentato la comparsa di epilessia diversi anni (4-25) prima della diagnosi di LES. Le pazienti sono risultate affette da Epilessia del lobo temporale mesiale, con caratteristiche cliniche e strumentali non dissimili dalle forme non associate a LES. Hanno presentato una variabile risposta alla terapia antiepilettica, migliorata significativamente dopo l'inizio del trattamento immunomodulante. All'esordio dell'epilessia sono spesso presenti sintomi clinici già riferibili al LES, talora considerati effetti collaterali delle terapie antiepilettiche.

L'epilessia del lobo temporale mesiale può rappresentare la prima manifestazione di LES. In questi casi la terapia immunomodulante ha determinato un significativo miglioramento delle crisi, in aggiunta alla terapia antiepilettica.



***Epilessie autoimmuni con esordio unicamente psichiatrico: caratterizzazione clinica, radiologica ed elettroencefalografica di 11 pazienti e proposta dei criteri SAPIENCE per una diagnosi precoce***

A. Vogrig<sup>1</sup>, M. Ferlisi<sup>2</sup>, T. Zanoni<sup>2</sup>, G. Pauletto<sup>3</sup>, L.G. Bongiovanni<sup>1</sup>, G. Moretto<sup>2</sup>, S. Monaco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Movimento, Università di Verona

<sup>2</sup> Dipartimento ad Attività Integrata di Neuroscienze, UOC Neurologia dO, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup> Dipartimento di Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine

Descrivere le caratteristiche cliniche, radiologiche, elettroencefalografiche e la risposta all'immunoterapia in pazienti con epilessia autoimmune con esordio unicamente psichiatrico.

Pazienti con esordio psichiatrico di epilessia quale unica o predominante manifestazione di una sindrome immuno-mediata, diagnosticata sulla base della presenza di autoanticorpi, quadro RM encefalo di tipo infiammatorio, alterazioni liquorali infiammatorie, presenza di tumore extra-cerebrale, esclusione di altre cause.

11 pazienti sono stati inclusi nello studio. L'eziologia immuno-mediata è stata sospettata in base alla presenza di anticorpi nel 55% dei casi (NMDAR in 4, GAD65 in 1, Ma2 in 1), sulla scorta di alterazioni infiammatorie del liquor (64%), di alterazioni RM suggestive di un'inflammatione (82%). L'età media dei pazienti era di 45 anni. La terapia ha determinato un miglioramento clinico nel 64% dei casi.

In base alla nostra casistica, proponiamo l'acronimo "SAPIENCE" (S: seizures of focal onset; A: associated autoimmune diseases; P: psychiatric history unremarkable; I: inflammatory changes on MRI/CSF; E: EEG (typical patterns, e.g. extreme delta brush); N: new onset/acute onset; C: cancer; E: encephalitis) che riassume i criteri utili al neurologo o allo psichiatra per una precoce diagnosi e terapia immunosoppressiva di questo sottogruppo di pazienti.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
“*Genetica*”



## ***Mutazione di GRIN2A causa di fenotipi epilettici variabili: descrizione di un caso clinico***

*P. Bernardo<sup>1</sup>, A. Coppola<sup>2</sup>, M.M. Mancardi<sup>3</sup>, E. Gennaro<sup>4</sup>, L. Del Gaudio<sup>2</sup>, F. Zara<sup>5</sup>, S. Striano<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Neuropsichiatria infantile, Seconda Università Degli Studi di Napoli*

*<sup>2</sup>Centro Epilessia, Università Federico II di Napoli*

*<sup>3</sup>Centro Epilessia, UO di Neuropsichiatria Infantile, G. Gaslini, Genova*

*<sup>4</sup>Laboratorio di Genetica Umana, Ospedale Galliera, Genova*

*<sup>5</sup>Laboratorio di Neurogenetica, Dipartimento di Neuroscienze, G. Gaslini, Genova*

GRIN2A codifica per la subunità NR2A del recettore NMDA, canale ionico attivato dal glutammato, che media la trasmissione eccitatoria del cervello e candidato interessante per l'epilettogenesi. Descriviamo il caso clinico di una bambina con encefalopatia epilettogena e regressione psicomotoria.

R. è una bambina di 4 anni, secondogenita di genitori non consanguinei. Familiarità per convulsioni febbrili ed epilessia. Condizioni neonatali e SPM normali. A 14 mesi episodio convulsivo in febbre, poi crisi generalizzate in apiressia, con una frequenza crescente. Terapia con Valproato, Clonazepam, Levetiracetam, Clobazam, Fenobarbitale; ciclo di ACTH, con transitorio miglioramento. Deterioramento delle condizioni neurologiche e regressione del linguaggio. I diversi EEG mostravano un quadro di encefalopatia epilettogena generalizzata. Screening metabolico, biopsia muscolare, analisi molecolare del gene SCN1A, GLUT1, Protocaderina, MLPA del gene PCDH19, SLC2A1, cariotipo, Array CGH, MECP2, CDKL5, risultavano nella norma). Alla RM: lieve atrofia sottocorticale, nella norma lo studio di spettroscopia. L'esame di sequenziamento di nuova generazione su pannello di 19 geni coinvolti nelle Encefalopatie Epilettiche ha permesso di evidenziare la presenza della sostituzione nucleotidica c.110C>T nel gene GRIN2A allo stato eterozigote, che determina la sostituzione dell'aminoacido Alanina in posizione 37 della proteina con l'aminoacido Valina (p.Ala37Val). Lo studio di segregazione è in corso.

Mutazioni nel gene GRIN2A sono associate ad epilessia focale con disturbi del linguaggio, disabilità intellettiva, fenotipo altamente variabile e variabilità intrafamiliarità.

La descrizione di casi simili può avere importanti implicazioni per una migliore definizione genotipo-fenotipo ed il trattamento di altri individui affetti; recettori NMDA sono obiettivi promettenti per il trattamento dell'epilessia.



***Mosaicismo parentale dell'SCN1A. Descrizione di un caso e Revisione della Letteratura***

*F. Boscaini, F. Beccaria, A. Montagnini, B. Frassine, R. Monni, G. Capovilla*

*U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale per l'Epilessia, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova*

Descriviamo il caso di un soggetto con Sindrome di Dravet (SD) con familiarità per CF sulla linea paterna.

Il paziente ha presentato prima crisi a 4 mesi di vita, durante il bagnetto in apiressia, emisomica destra, breve, seguita da deficit emisomico di 30'; Inizialmente seguito in altra struttura esegue RMN, PRRT2 e SLCA1 nella norma. Presenta poi altri due episodi, uno emiclonico destro e uno emiclonico sinistro. Viene posta diagnosi di Epilessia Focale.

All'età di 16 mesi giunge presso il nostro centro. Lo sviluppo psicomotorio e l'obiettività neurologica sono regolari.

L'analisi del gene SCN1A mostra una sostituzione nucleotidica c.5360A>T; l'analisi eseguita nel padre ha mostrato un mosaicismo somatico: il padre ha presentato CF trattate con barbiturico fino ai 6 anni.

Sia nella SD che in epilessie tipo GEFS si ritrovano mutazioni dell'SCN1A. La maggioranza delle SD presentano mutazioni de novo, una piccola parte eredita la mutazione da un genitore che presenta epilessia "lieve" o CF o non presenta sintomi. Il mosaicismo parentale è più comune di quanto si pensi e dovrebbe essere preso in considerazione nei casi di SD con antecedenti familiari di Epilessia con crisi febbrili per fornire un'adeguata consulenza genetica alla famiglia.



## *Mioclonoepilessia associata a mutazione del gene AFG3L2, in omozigosi*

*L. Canafoglia, V. Saletti, D. Di Bella, F. Taroni, D. Riva, S. Franceschetti*

*Unità di Neurofisiopatologia, Neuropsichiatria dello sviluppo e Genetica, Fondo. IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

Nel 2011 è stata descritta una forma di mioclono-epilessia progressiva (PME) associata a mutazione in omozigosi del gene AFG3L2 in due fratelli in cui il mioclono si associava a una complessa sintomatologia neurologica, ad esordio precoce. Mutazioni in eterozigosi sono state invece associate ad atassia spinocerebellare (SCA28). Recentemente un'analisi exome sequencing di pazienti con PME non classificata (Muona et al, 2014) ha permesso di identificare il coinvolgimento di AFG3L2 in due pazienti, di origine italiana.

Descrizione del fenotipo clinico e dei dati strumentali in questi due pazienti.

L'esordio dei sintomi è stato intorno a 10 anni. La sindrome è caratterizzata dalla predominanza del mioclono. E' stata identificata atrofia cerebellare lentamente progressiva. Il decorso è stato complessivamente più grave in un caso, presentando però fasi di parziale remissione. Gli EEG hanno evidenziato una buona organizzazione del segnale, in assenza di franche anomalie epilettiformi. E' stato registrato mioclono spontaneo e d'azione, molto severo.

Questa PME può presentarsi in modo paucisintomatico con esordio in età tipica. I pazienti hanno sintomi cerebellari più evidenti rispetto alla classica forma di Unverricht-Lundborg. Il quadro EEG è poco specifico. L'andamento peculiare con fasi di remissioni è forse legato a uno specifico meccanismo patogenetico.



## Caratteristiche elettrocliniche di due pazienti con encefalopatia epilettica associata a mutazioni nel gene HCN1

V. Carelli<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, L. Siri<sup>2</sup>, R. Gaggero<sup>2</sup>, A. Robbiano<sup>1</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>3</sup>, P. Striano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup> U.O. Pediatria, Ospedale San Paolo, Savona

<sup>3</sup> U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

La sindrome di Dravet (DS) è una grave encefalopatia epilettica ad esordio precoce, associata a mutazioni de novo in SCN1A. E' dimostrato da numerosi studi il coinvolgimento di altri geni in pazienti con fenotipo Dravet o Dravet-like.

In particolare i più recenti lavori, sembrano indicare un possibile ruolo del gene HCN1 in forme di epilessia con crisi sensibili alla febbre. Descriviamo il caso di due pazienti con grave encefalopatia epilettica farmaco-resistente con crisi polimorfe febbrili e in apiressia e ritardo psicomotorio.

Registrazioni EEG critiche e intercritiche, video-EEG, neuroimaging, valutazioni funzionali, applicazione di tecniche di next-generation-sequencing.

Le pazienti hanno presentato esordio dell'epilessia nel primo anno di vita con crisi in febbre e rapido sviluppo di un'epilessia farmaco-resistente associata a declino cognitivo. L'analisi molecolare del gene SCN1A e PCDH19 ha dato esito negativo così come l'analisi del cariotipo e l'array-CGH. Per entrambe si è proceduto all'applicazione del Pannello Genetico per DS, un test che consente l'analisi molecolare di numerosi geni in un unico saggio con riscontro in entrambi i casi di una mutazione de novo a carico del gene HCN1.

In accordo con i dati della letteratura, abbiamo riscontrato, con l'applicazione di tecniche di NGS, mutazioni a carico del gene HCN1, ad indicare il suo possibile coinvolgimento nella DS e a confermare l'eterogeneità genetica di tale entità sindromica.

### Bibliografia

1. HCN1 Gain-Of-Function Mutations - A New Cause of Epileptic Encephalopathy. Poduri A. *Epilepsy Curr.* 2014 Nov-Dec;14.
2. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. Nava C, et al. *Nat Genet.* 2014 Jun;46.
3. GABRA1 and STXB1: Novel genetic causes of Dravet syndrome. Carvilli et al. *Neurology*, 2014.
4. SCN1A testing for epilepsy: Application in clinical practice Hirose DS. Et al. *Epilepsia* 2013, 54



## Progettazione di un pannello genico per l'analisi mediante next generation sequencing di soggetti affetti da epilessia

B. Castellotti<sup>1</sup>, C. Gelleri<sup>1</sup>, S. Magri<sup>1</sup>, E. Freri<sup>2</sup>, F. Ragona<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>4</sup>, G. Baranello<sup>3</sup>, E. Alfei<sup>3</sup>, F. Taroni<sup>1</sup>, S. Franceschetti<sup>4</sup>, J.C. DiFrancesco<sup>4-5</sup>, T. Granata<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SOSD Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta"- Milano

<sup>2</sup> U.O Neuropsichiatria Infantile IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta"- Milano

<sup>3</sup> U.O Neurologia dello Sviluppo IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta"- Milano

<sup>4</sup> U.O Neurofisiologia ed Epilettologia Diagnostica IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta"- Milano

<sup>5</sup> U.O Neurologia Università Milano Bicocca <sup>4</sup>

Al fine di analizzare geneticamente un'ampia casistica di pazienti affetti da epilessia, abbiamo progettato un pannello con tecnologia Illumina TruSeq Custom Amplicon, per l'analisi di 46 geni malattia.

Sono stati selezionati geni implicati in diverse forme di epilessia: forme trattabili, encefalopatie epilettiche, epilessie benigne, epilessia mioclonica maligna, epilessie progressive, epilessia con crisi febbrili, disordini di migrazione neuronale, displasie sottocorticali, polimicrogirie bilaterali perisilvane, microcefalia eterotopica nodulare periventricolare. Abbiamo condotto uno studio preliminare su 32 pazienti (19 maschi e 13 femmine) provenienti da 31 famiglie non correlate. L'analisi dei risultati ha permesso di selezionare in 28 casi di circa 100 varianti di possibile natura patogenetica (mediamente 4 varianti/paziente). Al momento è in corso l'analisi di segregazione nei familiari e lo studio del possibile effetto patogenetico sia *in silico* che mediante studi biochimici ove possibile, o funzionali *in vitro*.

Allo scopo di estendere l'analisi genetica di mutazioni puntiformi ad un più ampio spettro di patologie correlate ad epilessia, è attualmente in progettazione un secondo pannello contenente anche geni implicati in patologie correlate ad epilessia, quali Sialidosi, Lafora, Unverricht-Lundborg, Kufs, Niemann Pick e Gaucher.

Questi incoraggianti risultati preliminari suggeriscono l'utilità di impiegare metodiche di indagine genetica avanzata su larga scala, al fine di aumentare la capacità diagnostica nell'ambito delle epilessie.



## ***Sindrome di Smith-Magenis ed epilessia***

*S. Cossu<sup>1</sup>, M. Lai<sup>1</sup>, F. Madeddu<sup>1</sup>, M. Scioni<sup>1</sup>, L. Boccone<sup>2</sup>, D. Pruna<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Unità Epilettologia, Clinica di NPI, Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari*

<sup>2</sup> *Clinica Pediatrica II<sup>^</sup>, Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari*

Analisi clinico-EEG di quattro pazienti affetti da Sindrome di Smith-Magenis ed Epilessia e confronto con i casi descritti con l'obiettivo di ricercare un possibile pattern comune.

Valutazione neurologica e psichiatrica, Esami laboratoristici e strumentali (Esami ematochimici, EEG, RM encefalo, PEV e BAEP), Indagini molecolari.

In tutti: delezione interstiziale 17p11.2, note dismorfiche, deficit cognitivo, caratteristico pattern comportamentale, disturbo del sonno; uno ipoacusia e RM anormale. Epilessia (E) insorta tra gli 11 mesi e i 13 anni. In 3/4 E con crisi focali frontali, tonico-cloniche secondariamente generalizzate e assenze atipiche; in uno E temporale. EEG: onde aguzze frontali o centro-temporali mono o bilaterali e generalizzate, punte in frontale o centro-temporale monolaterali. Buona risposta al trattamento farmacologico.

I nostri pazienti presentano una mutazione Smith-Magenis classica e crisi epilettiche con specifiche anomalie EEG. L'E è riportata nell'11-30% dei pazienti con SMS. Esistono pochi studi sul pattern clinico ed EEG in questi pazienti e, sebbene i nostri presentino un pattern "focale", in letteratura non viene descritto un pattern tipico.



## Nuove mutazioni dei canali ionici HCN nell'epilessia idiopatica generalizzata

J.C. DiFrancesco<sup>1,2</sup>, B. Castellotti<sup>1</sup>, R. Milanese R.<sup>3</sup>, I. Riva<sup>2</sup>, M. Bonzanni<sup>3</sup>, A. Barbuti<sup>3</sup>, A. Castucci<sup>1</sup>, S. Magri<sup>1</sup>, C. Gellera<sup>1</sup>, T. Granata<sup>1</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, L. Canafoglia<sup>1</sup>, M. Casazza<sup>1</sup>, S. Binelli<sup>1</sup>, S. Franceschetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>2</sup> Osp S. Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza

<sup>3</sup> Università di Milano, Milano

I canali ionici HCN (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*) sono responsabili della corrente  $I_h$  che svolge un ruolo importante nel controllo dell'eccitabilità neuronale. In questo studio abbiamo ricercato la presenza di mutazioni genetiche nei canali HCN in una ampia coorte di pazienti con epilessia generalizzata.

Abbiamo effettuato lo screening genetico NGS (TruSeq Custom Amplicon, Illumina) in 226 casi di epilessia generalizzata per identificare mutazioni dei canali HCN (isoforme 1, 2, 4).

Abbiamo identificato la prima mutazione in *HCN4* (R550C) in due fratelli maschi, entrambi affetti da epilessia mioclonica giovanile. Questa mutazione colpisce il residuo Arg550 di *HCN4*, strategico per la corretta attività del canale. In un paziente con IGE farmacoresistente, abbiamo identificato una nuova mutazione in *HCN1* (L157V), insorta *de novo*.

Questa è la prima evidenza di una mutazione in *HCN4*, associata ad epilessia. Questo risultato, insieme all'identificazione di una nuova mutazione in *HCN1*, supporta un importante ruolo giocato dai canali HCN nella patogenesi dell'epilessia generalizzata. Gli HCN potrebbero rappresentare dei futuri target terapeutici per il trattamento dell'epilessia, anche se maggiori studi sono necessari per comprendere i meccanismi patogenetici che legano la disfunzione di questi canali alla generazione del potenziale elettrico epilettogeno.



***Mutazione PTPN 11 associata ad Angelman Syndrome . Un fenotipo complesso***

*M.L. Gambardella<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, E.M. Losito<sup>1</sup>, S. Veltri<sup>1</sup>, S. Lucibello<sup>1</sup>, V. De Clemente<sup>1</sup>, M.C. Stefanini<sup>1</sup>, M. Zollino<sup>2</sup>, D. Orteschi<sup>2</sup>, G. Zampino<sup>3</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> NPI- UCSC Roma

<sup>2</sup> Genetica medica- UCSC Roma

<sup>3</sup> Servizio Difetti Congeniti-UCSC Roma

Descrizione del fenotipo elettroclinico di un paziente con doppia anomalie genetica.

Paziente con dismorfie facciali, stenosi dell'arteria polmonare, DIA ostium secundum, criptorchidismo e grave ritardo cognitivo. RASopatia confermata con indagini genetiche di sequenziamento della cascata RAS/MAPK con mutazione PTPN 11. A due anni comparsa di assenze atipiche e crisi prolungate febbrili TC parzialmente controllate da politerapia con Valproato, Etosuccimide, Clobazam. EEG intercritico: attività scarsamente organizzata, POL e OL con punta inscritta diffuse ad insorgenza emisferica asincrona. EEG critico: crisi miocloniche e assenze atipiche con scariche diffuse di PP o di POL di lunga durata. Le criticità del paziente, grave ritardo cognitivo ed epilessia farmacoresistente, dissonanti rispetto alla diagnosi genetica, hanno imposto ulteriore approfondimento per eventuali comorbidità. L' array-CGH evidenzia delezione 15q11q13-Angelman Syndrome

Il caso fa riflettere sulla necessità di una attenta valutazione di tutte le componenti del fenotipo per indirizzare correttamente le indagini genetiche per trattamento e prognosi.



## *Encefalopatia epilettica da mutazione di KCNQ2: out come in relazione al trattamento farmacologico*

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

*<sup>1</sup> U.O.C. Neuropsichiatria, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

*<sup>2</sup> U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

KCNQ2 codifica per una subunità di canali potassio neuronali. Mutazioni de novo in KCNQ2 sono state riscontrate nel 10% dei pazienti con encefalopatia epilettica ad esordio precoce.

Descriviamo una paziente di 3 anni con encefalopatia epilettica correlata a mutazione de novo KCNQ2. Sono stati eseguiti EEG seriati, RM encefalo, follow-up di tre anni.

Esordio a 2 giorni di vita con episodi critici tonico-clonici e marcata irritabilità con evidenza di epilessia farmaco-resistente; utilizzati senza beneficio PB, bolo di piridossina, LEV, VGB, CBZ. Ad 1 anno e 8 mesi inserita terapia con Retigabina in associazione a CBZ, con riduzione temporanea della frequenza delle crisi, associata a transitorio miglioramento sul piano comportamentale, ma comparsa di ritenzione urinaria ricorrente. Successiva sospensione di Retigabina ed introduzione di CBD oil, con controllo delle crisi, risoluzione dell'irritabilità, miglioramento del ritmo sonno-veglia, nessun effetto collaterale.

Sono riportati casi di encefalopatia epilettica da mutazione di KCNQ2 con buona risposta a terapia con CBZ e Retigabina. Nella nostra paziente tale risposta non è stata soddisfacente portando al ricorso a terapia alternativa con CBD oil. A nostra conoscenza descriviamo il primo caso di encefalopatia epilettica da mutazione di KCNQ2 trattata efficacemente con cannabinoidi.



***Microdelezione 7q11.22 coinvolgente il gene AUTS2 in un bambino con disabilità intellettiva, epilessia e gravi disturbi del comportamento, ereditata dal padre con disabilità cognitiva***

*N. Loriaux<sup>1</sup>, P. Bernardo<sup>1</sup>, T. Giugliano<sup>2</sup>, F. Operto<sup>3</sup>, F. D'Amico<sup>1</sup>, C. Santoro<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup> Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università degli Studi di Napoli*

*<sup>2</sup> Dipartimento di Biochimica Biofisica e Patologia Generale, Seconda Università degli Studi di Napoli*

*<sup>3</sup> Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche Di Base, Neuroscienze e Organi Di Senso, Università "Aldo Moro" di Bari*

*<sup>4</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Delezioni in eterozigosi di AUTS2 sono associate a una forma dominante di disabilità intellettiva (DI) (OMIM 615834) con fenotipo variabile (DI, epilessia, spettro autistico, microcefalia e dismorfismi). AUTS2 è anche un gene di suscettibilità per alcol, tossicomania, e schizofrenia. Presentiamo una microdelezione della regione 7q11.22 coinvolgente AUTS2 in un bambino con epilessia, ritardo dello sviluppo psicomotorio, e disturbi del comportamento, ereditata dal padre.

Nato a termine, dopo gravidanza normocondotta. Padre con DI. Familiarità paterna per tossicomania, materna per epilessia e disabilità intellettiva. A 3 mesi crisi generalizzata, con cianosi, inizia Fenobarbitale. EEG: attività lenta sulle aree posteriori di sinistra. RM encefalo negativa. A 4 anni clonie all'arto superiore destro, perdita di tono assiale, in veglia, bi-trisettimanali, controllate da Valproato. Dai 6 anni terapia con Risperidone, Clotiapina, Clonazepam per iperattività, auto/etero-aggressività, tratti oppositivo-provocatori. DI grave (QI < 40). A 9 anni nuove crisi (irrigidimento, revulsione dei globi oculari verso l'alto, scialorrea, clonie agli arti superiori e pdc), e pseudocrisi. EEG: isolati grafoelementi aguzzi fronto-centro temporali anteriori dx, punte-onda ritmiche diffuse, infracliniche, su attività di base diffusamente rallentata. All'esame obiettivo orecchie grandi, basso-impiantate, macchie caffè-latte, piede piatto-valgo, esotropia alternante. Cariotipo e FRAXA: negativi. Array-CGH: microdelezione nella regione 7q11.22 (24Kb) interessante AUTS2, ereditata dal padre.

Le delezioni del 7q11.22 sono rare e di non univoca interpretazione, il cui ruolo patogenetico nel nostro caso resta da definirsi. Da non sottovalutare anche la familiarità materna per epilessia e DI.



## *Encefalopatia epilettica con burst-suppression in mutazione CASK. Descrizione di un caso clinico*

*S. Lucibello<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, R. Scalise<sup>1</sup>, D. Ranalli<sup>1</sup>, R. Guerrini<sup>2</sup>, E. Parrini<sup>2</sup>, M. Zollino<sup>3</sup>, G. Zampino<sup>4</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> NPI UCSC-Roma

<sup>2</sup> Neurogenetica- Firenze

<sup>3</sup> Genetica Medica UCSC Roma

<sup>4</sup> Difetti Congeniti UCSC-Roma

Contributo al quadro elettroclinico in maschi con mutazione CASK

Paziente maschio, 7 anni. Quadro clinico con ritardo profondo, malformazione cardiaca e oculare, criptorchidismo, microcefalia, atrofia corticale, cervelletto con aspetto “ dragonfly”, ipoplasia pontina. Dalla nascita encefalopatia epilettica con burst-suppression / Sindrome di Ohtahara. All’array-CGH delezione 22q11 e 6 pter, non confermata da un esame a più alta risoluzione. Per l’encefalopatia epilettica con quadro malformativo è stato avviato alla NGS che ha mostrato una mutazione “loss of function” del gene CASK Xp11.4.

Le mutazioni loss of function di CASK si associano a differenti fenotipi maschili e femminili. La condizione di loss of function è spesso letale nei maschi e sono descritti meno di dieci casi viventi. Il quadro clinico nei maschi si esprime con microcefalia progressiva post natale e atrofia pontocerebellare (MICPCH), gravissimo ritardo, anomalie multisistemiche ed encefalopatia epilettica ad esordio precocissimo. Nelle femmine eterozigoti il fenotipo è più lieve a prognosi più benigna.



***Epilessia, ritardo mentale e atassia in una paziente con delezione 6q22.1-22.31***

*C. Lunardon, G. Strigaro, C. Pizzamiglio, E. Martino, L. Falletta, G. Tondo, M. Carecchio, M. Mula, C. Varrasi, R. Cantello*

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

Delezioni interstiziali del cromosoma 6q sono associate a fenotipi variabili, tra cui ritardo di crescita, dismorfismi e sindrome Prader–Willi-simile. Solo una minoranza di casi sono associati ad epilessia e disturbi del movimento.

Donna di 25 anni. Non familiarità. Deambulazione a 4 anni, ritardo mentale moderato-grave. A 4 anni esordio di crisi tonico-cloniche generalizzate ed assenze atipiche. Successiva comparsa di mioclonie agli arti ed assiali con atassia ingravescente. RM encefalo nella norma. EEG intercritico: anomalie epilettiformi diffuse, attività di fondo rallentata. All'esame obiettivo: atassia della marcia e deambulazione a base allargata. Mioclono assiale e agli arti, a riposo e d'azione. Dismetria alla prova I/N con mioclono superimposto. In terapia con Levetiracetam, Lamotrigina, Zonisamide. Attualmente libera da crisi tonico-cloniche, ma progressivo peggioramento dell'atassia che confina la paziente in sedia a rotelle.

L'array CGH ha evidenziato una delezione 6q22.1-22.31. I geni contenuti nella regione sono: VGLL2, ROS1, DCBLD1, GOPC, NUS1, SLC35F1, BRD7P3, PLN, MCM9, ASF1A, MIR548B, MAN1A1. Indagine FISH sui genitori e sorella, negativa.

L'atassia è stata associata alla delezione della regione 6q22.1-q22.2 che contiene il gene GOPC codificante per una proteina del Golgi. Multipli geni all'interno della regione deleta contribuiscono a determinare le crisi epilettiche.



## *Fenotipico epilettico in 3 pazienti con Sindrome di Pallister-Killian (PKS)*

*F. Madeddu<sup>1</sup>, S. Cossu<sup>1</sup>, M. Lai<sup>1</sup>, M. Scioni<sup>1</sup>, L. Boccone<sup>2</sup>, D. Pruna<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Unità di Epilettologia NPI, Ospedale Microcitemico, Cagliari*

<sup>2</sup> *Clinica Pediatrica II, Ospedale Microcitemico, Cagliari*

La PKS è una sindrome rara caratterizzata da anomalie multiple e ritardo mentale, causata da tetrasomia in mosaico del cromosoma 12p. L'epilessia è frequentemente associata, tuttavia solo pochi studi recenti ne hanno analizzato le caratteristiche. Scopo del lavoro è descrivere il fenotipo epilettico di 3 pazienti con PKS e confrontarlo coi dati riportati in letteratura.

Analisi delle caratteristiche clinico-eeeg dei pazienti.

Tutti i pazienti hanno presentato spasmi epilettici (SE), esorditi dopo i 12 mesi (media 28 mesi); 2/3 hanno mostrato una buona risposta alla terapia, ma hanno presentato altri tipi di crisi a distanza di anni. Il paziente 3 (risposta parziale alla terapia) è deceduto a 3 anni per una forma leucemica.

Gli SE a esordio tardivo, con buona risposta alla terapia (2/3), sono risultati una caratteristica costante nei nostri pazienti, e potrebbero rappresentare il tipo più comune di crisi nei PKS (come riportato da un altro studio). La PKS va pertanto considerata nel percorso diagnostico degli SE.



***Evoluzione fenotipica dell'encefalopatia epilettica STXBP1-relata in età adulta: descrizione di due casi***

A. Peron<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>1,2</sup>, L. Roviada<sup>1</sup>, V. Chiesa<sup>1</sup>, M.P. Canevini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro Epilessia AO San Paolo Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

Mutazioni nel gene STXBP1 sono associate all'encefalopatia epilettica infantile precoce (EIEE). I casi ad oggi descritti fanno riferimento a pazienti in età pediatrica, ma l'andamento clinico in età adulta non è noto.

Descriviamo di due pazienti, un maschio ( 25 anni) e una femmina ( 31 anni), con epilessia ad esordio precoce, associata a grave ritardo mentale e disturbi del movimento. In entrambi i pazienti l'epilessia è esordita nei primi mesi di vita, con crisi inizialmente a semeiologia tipo spasmo, e nel corso degli anni a evoluzione polimorfa (crisi toniche, crisi focali e assenze atipiche). Le crisi sono risultate farmacoresistenti nel primo paziente, mentre la seconda paziente è libera da crisi da cinque anni.

Nel paziente 1 l'esame a-CGH ha evidenziato una perdita nel numero di copie di sequenze del DNA di una regione di circa 2,87 Mb, comprendente il gene STXBP1, nella regione q33.3q34.11 del cromosoma 9.

Nella paziente 2 l'analisi molecolare del gene STXBP1 mediante sequenziamento ha mostrato la presenza della variante c.88-1G>C in eterozigosi.

Il presente lavoro descrive l'andamento clinico di due pazienti con encefalopatia epilettica STXBP1- relata, per ampliare le conoscenze dello spettro fenotipico in età adulta.



## ***Variabilità fenotipica in famiglie con mutazioni di SCN1A***

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

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

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

Le mutazioni di SCN1A sono in genere *de-novo*, solo in pochissimi casi sono ereditate e presenti in più membri della stessa famiglia. Obiettivo del lavoro è descrivere il fenotipo di soggetti con mutazione SCN1A, familiari di probandi con DS.

Analisi genetica dei familiari di probandi con SD associata a mutazione di SCN1A, caratterizzazione del loro fenotipo.

Mutazioni ricorrenti di SCN1A sono state identificate in 5 famiglie. In tre famiglie la mutazione era presente in un genitore, affetto da epilessia generalizzata, associata in un caso a deficit cognitivo lieve. In una famiglia, la mutazione era presente nel fratello del probando, affetto da epilessia generalizzata, entrambi presentano un disturbo del comportamento. L'assenza della stessa mutazione nei genitori ha fatto ipotizzare la presenza di mosaicismo germinale materno. Nell'ultima famiglia la sorella del probando, portatrice della mutazione, è affetta da DS, con fenotipo più lieve. Risulta certa la negatività della madre, il padre affetto da epilessia generalizzata non è stato analizzato poiché deceduto.

I nostri dati confermano l'eterogeneità clinica in famiglie SCN1A+, e indicano che altri fattori concorrono nel modulare la espressione clinica della mutazione.



*Array-CGH nell'epilessia rolandica atipica: studio di una casistica*

*L. Santulli, A. Coppola, C. Ciampa, L. del Gaudio, S. Striano*

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

L'epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali o rolandica è la forma di epilessia più frequente nell'infanzia. Accanto alle forme tipiche è riconosciuta l'esistenza di forme atipiche con pattern elettroclinici inusuali. Le basi genetiche restano in gran parte sconosciute. Negli ultimi anni il ruolo delle variazioni del numero di copie (CNV) è stato riconosciuto nella patogenesi di alcune forme di epilessia. Abbiamo pertanto valutato mediante array-CGH la presenza di CNVs in un piccolo gruppo di pazienti.

Sono stati reclutati 10 pazienti affetti da epilessia rolandica ad andamento atipico afferenti al nostro Centro dal 2012 al 2014. Di questi 6 hanno completato lo studio genetico mediante array-CGH: in quelli positivi lo studio è stato esteso ai genitori.

L'array-CGH ha evidenziato microduplicazioni in 3 pazienti (dup 11q23.2, dup14q12, dup16q24.3). In due casi la duplicazione era ereditata da un genitore, in un solo caso de novo. Nessuna delle alterazioni identificate è descritta nel database delle varianti genomiche e nessun gene coinvolto è noto in Letteratura in associazione ad epilessia.

Lo studio di questo gruppo di pazienti conferma il riscontro piuttosto frequente di eterogenee microduplicazioni/delezioni cromosomiche nell'epilessia rolandica, benchè il loro ruolo patogenetico risulti ancora controverso.



## ***Utilità del CGH-Array nell'inquadramento diagnostico del paziente pediatrico affetto da epilessia e ritardo cognitivo***

*S. Siliquini<sup>1</sup>, S. Cappanera<sup>1</sup>, E. Cesaroni<sup>1</sup>, L. Porfiri<sup>1</sup>, A. Tavoni<sup>1</sup>, A. Ciaschini<sup>2</sup>, A. Ficcadenti<sup>2</sup>, G. Discepoli<sup>2</sup>, N. Zamponi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *SOD Neuropsichiatria Infantile - Ospedali Riuniti - Ancona*

<sup>2</sup> *SOS Malattie Rare - Clinica Pediatrica - Ospedali Riuniti - Ancona*

Nella pratica clinica odierna, l'ibridazione genomica comparativa su microarray (Array-Comparative Genomic Hybridization) sta assumendo un ruolo determinante nella diagnosi di patologie genetiche scarsamente identificabili con i test tradizionali.

Obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia dell'esame Array-CGH nella diagnosi genetico-molecolare di pazienti pediatriche affette da ritardo dello sviluppo psicomotorio di grado moderato-severo in associazione ad altra sintomatologia clinica tra cui epilessia, ipotonia, disturbi comportamentali o segni dismorfici.

E' stata condotta un'analisi retrospettiva dei risultati derivanti dall'Array-CGH, di una coorte di 256 pazienti, valutati c/o le Strutture di Neuropsichiatria Infantile o di Clinica Pediatrica dell'Ospedale Salesi di Ancona, da Gennaio 2012 a Dicembre 2014.

In 43 pazienti (16,8%) l'esame ha rilevato anomalie genomiche ritenute causa di malattia, in quanto correlabili ad alterata espressione di geni coinvolti nel neurosviluppo, in particolare nei casi associati ad epilessia (34 pz). Tra di essi si vuole segnalare un bambino con sindrome di West associata a ritardo psicomotorio, disprassia e disturbi comportamentali in cui l'esame Array-CGH ha rilevato tre microdelezioni (una di origine paterna e due materna) associate a disordini del neurosviluppo con caratteristiche cliniche aventi penetranza incompleta ed espressività variabile, finora mai segnalati negli spasmi infantili.

Nel nostro studio l'analisi genetica mediante Array-CGH di pazienti con specifico fenotipo (ritardo psicomotorio, epilessia con o senza dismorfismi) ha identificato mutazioni patogeneticamente determinanti nel 16,8 % dei casi, acquisendo un peso rilevante nell'iter diagnostico.



## *Pazienti adulti con encefalopatia ed epilessia: studio clinico e genetico di 86 casi*

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

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

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

<sup>3</sup>UO Genetica Medica, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Descrivere le caratteristiche cliniche e genetiche di 86 pazienti adulti con encefalopatia ed epilessia (EE).

Da Novembre 2013 a Gennaio 2015 tutti i pazienti con EE a eziologia sconosciuta hanno eseguito un'accurata valutazione clinica; la maggior parte ha effettuato indagini neurofisiologiche e neuroradiologiche. Un sottogruppo ha eseguito indagini di citogenetica e/o genetica molecolare mirate.

Abbiamo reclutato 86 pazienti (44 M, 42 F; età media 39 anni). Il 18% dei pazienti presentava disabilità intellettiva grave, il 39% moderata e il 30% lieve. L'età media all'esordio delle crisi era cinque anni (range 1-18). In 16 pazienti gli esami neuroradiologici hanno evidenziato lesioni strutturali. In 14/53 casi le indagini genetiche hanno permesso di identificare una eziologia: cromosoma 20 ad anello (4), cromosoma 17 ad anello (1), trisomia del cromosoma 13 (1), sindrome da duplicazione di MECP2 (1), anomalia potenzialmente patogena al CGH-Array (1), mutazione di SCN1A (4), sindrome da deficienza di GLUT1 (2). In questi pazienti la diagnosi eziologica è stata posta in media dopo 23 anni (range 5-44). In 5 casi l'array-CGH, aveva evidenziato delle alterazioni di incerto significato.

In una popolazione di pazienti adulti con EE ad eziologia sconosciuta è stata identificata una causa genetica nel 27% dopo 23 anni dall'esordio.



***Epilessia farmacoresistente, ritardo mentale e dermatite atopica in un paziente con duplicazione 13q12.3***

*G. Tondo<sup>1</sup>, G. Strigaro<sup>1</sup>, G. Zacchetti<sup>2</sup>, E. Matino<sup>1</sup>, L. Falletta<sup>1</sup>, C. Varrasi<sup>1</sup>, M. Giordano<sup>2</sup>, R. Cantello<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia. Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze della Salute, Laboratorio di Genetica Umana. Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Novara*

Delezioni prossimali del braccio lungo del cromosoma 13 sono responsabili di una sindrome caratterizzata da ritardo mentale, microcefalia e dermatite atopica.

Uomo, 26 anni. Nessuna familiarità per epilessia. Gravidanza normodecorsa; alla nascita macrocefalia. Regressione psicomotoria a 18 mesi. Tre convulsioni febbrili nell'infanzia; a 7 anni stato di male epilettico convulsivo; successivo sviluppo di epilessia farmacoresistente. Tentativi terapeutici con fenobarbital, valproato, topiramato, lamotrigina, levetiracetam. Dall'età di 19 anni discreto controllo con oxcarbazepina 1800 mg e valproato 1000 mg die. Attualmente 3-4 crisi al mese caratterizzate da sguardo fisso e alterazione della coscienza che evolvono in crisi convulsive bilaterali. RM negativa. EEG intercritico: tracciato diffusamente instabile con anomalie epilettiformi diffuse. Obiettivamente: ritardo mentale medio-grave. Macrocefalia, micrognazia, spianamento malare, naso prominente, lesioni eczematose al volto. Linguaggio verbale assente.

L'array CGH ha evidenziato una micro-duplicazione 13q12.3 di 982Kb, al cui interno si trovano i geni *LINC00544*, *KATNAL1*, *LINC00462*, *HMGB1*, *USPL1*, *ALOX5AP*, *LINC00545*, *LINC00398*, *TEX26-AS1*, *MEDAG*.

Delezioni 13q12.3 sono associate a un fenotipo complesso con ritardo mentale e dermatite atopica. Questo è il primo caso di duplicazione della stessa regione, che si manifesta con ritardo mentale, dermatite atopica ed epilessia farmacoresistente.



## Variabilità fenotipica intrafamiliare in pazienti femmine con mutazione in PCDH19

N. Zanotta<sup>1</sup>, R. Epifanio<sup>1</sup>, R. Giorda<sup>2</sup>, A. Boni<sup>3</sup>, L. Marangio<sup>3</sup>, C. Zucca<sup>1</sup>, G. Gobbi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Neurofisiopatologia – IRCCS “E. Medea”, Bosisio Parini (LC)

<sup>2</sup> Laboratorio Genetica Molecolare – IRCCS “E. Medea”, Bosisio Parini (LC)

<sup>3</sup> UOC di Neuropsichiatria Infantile – IRCCS “Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna”, Ospedale Bellaria, Bologna

Nell'ambito delle epilessie (E) geneticamente determinate è noto che una mutazione anche nella stessa famiglia può essere presente in pazienti con fenotipi differenti (1). Questo dato è stato descritto anche per le mutazioni di PCDH19 (3, 4). Presentiamo la storia di due cugine, figlie di due sorelle, affette da E differenti per caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche. Le due pazienti sono portatrici della stessa mutazione in PCDH19 (sostituzione in eterozigosi c.1973T>G).

G.M. (23 aa): convulsioni febbrili tra i 2 e i 3 aa. Dai 9 aa crisi focali anche in apiressia, lateralizzate a sinistra. Presenta Disabilità Intellettiva (DI) lieve e disturbi psico-comportamentali. Nel decorso anche episodi critici in cluster ed uno stato epilettico (SE) non convulsivo (2). Non più crisi dall'età di 12 aa in terapia con VPA+CBZ+CLB. Sospende VPA a 20 aa. All'EEG: focalità temporale destra. RM encefalo non significativa

B.C. (19 aa): dai 5 mesi E farmacoresistente con crisi tonico-asimmetriche in grappolo, prevalentemente in febbre. Successivamente, sempre favoriti dalla febbre, crisi focali e PSG spesso subentranti e frequenti SE convulsivi. Discreta risposta solo alla steroido terapia cronica. DI lieve. RM: non significativa. EEG: anomalie epilettiformi centro temporali di destra con tendenza alla diffusione.

I due casi familiari portatori della stessa mutazione sono meritevoli di segnalazione per l'estrema variabilità fenotipica (età d'esordio, sindrome epilettica e risposta alla terapia).

### Bibliografia

1. Borgatti R et Al., *Neurology* 2004 Jul 13;63(1):57-65.
2. Zanotta N et Al., *Boll. Lega It. Epil Maggio 2012* – N°144: 56-57
3. Specchio N et Al., *Epilepsia* 2011, 52 (7): 1251-57.
4. Dibbens LM et Al., *Neurology* 2011 Apr 26;76(17):1514-9.



## *Farmacogenomica applicata alla realtà clinica: serie di casi di Steven-Johnson*

G. Assenza<sup>1</sup>, A.T. Giallonardo<sup>2</sup>, C.Di Bonaventura<sup>2</sup>, M.Tombini<sup>1</sup>, A. Romigi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurologia clinica, Università Campus Biomedico di Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università La Sapienza di Roma

<sup>3</sup> Unità di Neurofisiopatologia, Università Tor Vergata, Roma

La sindrome di Steven-Johnson (SJ) è una grave reazione avversa idiosincrasica che si verifica fino al 10% dei pazienti in terapia antiepilettica. Nei caucasici l'allele HLA\*31:01 si associa a SJ da carbamazepina.

1°:valutare la presenza HLA\*3101 in SJs da diversi antiepilettici.

2°:valutare influenza dell'assetto farmacogenomico sulla farmacoresistenza.

6 pazienti epilettici (1M, 5F, età 34±10, 3 idiopatiche generalizzate e 3 focali temporali – 2 probabilmente sintomatiche e 1 sintomatica) con storia di SJ associata ad almeno 1 farmaco antiepilettico (3 carbamazepina, 2 lamotrigina, 1 fenobarbital) sono stati sottoposti a un test commercialmente disponibile su saliva per analizzare l'assetto farmacogenomico dei principali enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci antiepilettici, antipsicotici e antidepressivi (es. CYP3A4, EPXH1, ABCB1, etc.) oltre che la ricerca dell'aplotipo HLA\*31:01.

HLA\*31:01 è stato riscontrato in 2/6 pz, uno con SJ da CBZ, l'altro con SJ da lamotrigina. L'analisi completa farmacogenomica ha rivelato dati farmacocinetici di estrema utilità clinica

L'analisi farmacogenomica conferma l'HLA\*31:01 come un fattore di rischio per SJ non solo per carbamazepina. Esso è un utile screening per prevenire eventi avversi gravi idiosincrasici oltre che per variabili farmacocinetiche altrimenti non controllabili.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*“Clinica Bambini”*



## *Caratteristiche cliniche e neurofisiologiche in 6 bambini con malattia di Menkes*

R. Cusmai<sup>1</sup>, S. Pro<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, D. Martinelli<sup>2</sup>, C. Dionisi Vici<sup>2</sup>, R. Moavero<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> UOC Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup> UOC Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup> UOC Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

L'epilessia nella malattia di Menkes è frequente e caratterizzata da crisi polimorfe: miocloniche, tonico-cloniche generalizzate o spasmi infantili. Alcuni bambini possono esordire anche con stato epilettico. Obiettivo di questo studio è stata la definizione delle caratteristiche cliniche/neurofisiologiche di bambini con malattia di Menkes.

Abbiamo studiato 6 pazienti con malattia di Menkes e registrazione video-EEG all'esordio di epilessia. Abbiamo analizzato: semiologia delle crisi, EEG critico ed intercritico e caratteristiche cliniche.

Dei 6 bambini 3 avevano effettuato accertamenti precoci per un severo ipotono; tutti presentavano pallore della cute, viso triangolare, dermatite e calvizie. Due dei 6 bambini hanno presentato esordio di epilessia dopo un episodio febbrile, con stato epilettico focale di lunga durata (7-10 giorni) a partenza dalle regioni temporo-occipitali bilaterali asincrone. Gli altri pazienti hanno invece esordito con spasmi epilettici. Gli EEG intercritici mostravano anomalie epilettiformi temporo-occipitali bilaterali asincrone.

L'esordio con SE focale di lunga durata non è incomune nei bambini con malattia di Menkes. Possiamo ipotizzare che le anomalie intercritiche e lo SE a partenza dalle regioni temporo-occipitali potrebbe essere legate al maggiore fabbisogno energetico di queste aree, con scatenamento dello SE da uno stress metabolico acuto secondario ad un evento infettivo/febbrile.



## *Sialidosi tipo I: 2 Case Report*

*L. del Gaudio, A. Coppola, M. Ianniciello, S. Striano*

*Centro Epilessia, Università di Napoli Federico II*

Riportiamo due casi di sialidosi tipo I.

P.R. nata da genitori non consanguinei, 3 di 4 figli. Anamnesi familiare negativa per epilessia ed altre patologie neurologiche. Lieve ritardo della deambulazione, per il resto sviluppo psicomotorio nella norma. Esordio dei sintomi a 13 anni con "tremore", disturbi della deambulazione, cadute improvvise e disturbi visivi soprattutto di notte (emeralopia). Riceve diagnosi di sindrome di Janz ed inizia terapia con LEV e VPA senza miglioramento. L'esame neurologico a 16 anni evidenziava atassia, intenso mioclono posturale e d'azione, dismetria. L'EEG, ripetuto più volte nel corso degli anni, evidenzia alla chiusura degli occhi onde lente ipervoltante in bioccipitale con associate mioclonie. La RM a 16 anni mostra sfumata atrofia cerebellare. I Potenziali Evocati praticati a 16 anni mostrano un SEP gigante e un riflesso di lunga latenza positivo oltre ad una positività dei PEV e dei MEP. Una accurata valutazione oftalmologica evidenzia rari accumuli di pigmento alla periferia retinica. Tra le indagini genetiche praticate sono risultate negative la CSTB, PRICKLE-1, MERRF. Il dosaggio dell'alpha-neuraminidasi ha mostrato assenza dell'attività enzimatica ed il sequenziamento del gene NEU-I è risultato patologico con presenza di eterozigosi composita.

D'A.G. nata da genitori non consanguinei. Anamnesi familiare negativa per epilessia. Normale sviluppo psicomotorio. Esordio dei sintomi a 13 anni con oscillopsia, disturbo dell'equilibrio ed improvvise cadute senza perdita di coscienza. A 15 anni primo episodio TCG e comparsa di opsoclono. Successivamente numerose crisi anche con stato di male convulsivo e registrazione di alcune episodi generalizzati con conservazione della coscienza. Una RM che evidenzia atrofia cerebellare. Tra le altre indagini praticate: SEP giganti e C-reflex positivo, PEV patologici, fondo oculare nella norma. All'età di 38 anni praticiamo sequenziamento gene NEU-I con presenza di eterozigosi composita. Attualmente la pz ha 41 anni ed è allestita con tetraparesi spastica, cecità completa ma piuttosto conservata da un punto di vista cognitivo.

Presentiamo questi due peculiari casi di sialidosi tipo I poiché manca alla valutazione del fondo oculare la macchia rosso-ciliegia da sempre considerata come marcatore della patologia. È inoltre considerevole il follow-up della paziente D'A.G.



*Studio dei markers di Malattia Celiaca su un campione di pazienti sardi con fenotipo epilettico idiopatico non occipitale. Estensione di un precedente studio eseguito su un campione di pazienti sardi con epilessia occipitale idiopatica o solo tratto EEG*

*V. Di Giusto, F.L. Rocca, A. Manca, M.S. Dettori, B. Salis, D.M. Simula, G.M. Luzzu, G. Tedde, S. Sotgiu, S. Casellato*

*Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia in Età Evolutiva riconosciuto LICE, UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari*

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia immunomediata, la cui prevalenza in Sardegna è 1 su 100; risulta spesso associata con l'epilessia, soprattutto occipitale idiopatica/criptogenetica.

Obiettivo è valutare la prevalenza di MC, manifesta o latente, su un campione di pazienti sardi con epilessia focale/generalizzata idiopatica non occipitale.

Alla luce dei risultati di un nostro precedente studio sulla prevalenza di MC in un campione di pazienti sardi con epilessia occipitale idiopatica/criptogenetica o solo tratto EEG,

abbiamo selezionato un campione di 70 pazienti sardi con epilessia focale e generalizzata idiopatica o con solo tratto EEG, non occipitale.

I pazienti sono stati sottoposti a screening sierologico per la MC (Linee Guida ESPGHAN, 2012).

Ci aspettiamo che la prevalenza della MC, manifesta o latente, risulti nel campione esaminato, inferiore rispetto ai valori ottenuti dai pazienti epilettici occipitali o con il solo tratto EEG occipitale del nostro precedente studio, in coerenza con i dati di letteratura.

Confermati i risultati attesi, a partire dal fenotipo epilettico, non si imporrebbe l'esigenza di uno screening per MC nei pazienti con epilessia focale/generalizzata idiopatica non occipitale.

In caso contrario, potremmo interpretare i risultati contrastanti con la letteratura in relazione alla maggiore prevalenza della MC in Sardegna.



## ***Epilessia parziale benigna con punte-onda al vertice durante sonno (BIMSE): tre nuovi casi clinici***

*A. Maltese<sup>1</sup>, R. Pitino<sup>1</sup>, A. Beninati<sup>1</sup>, F. Marchese<sup>1</sup>, S. Cuffaro<sup>1</sup>, D. Trapolino<sup>1</sup>, D. Puma<sup>2</sup>, E. Trapolino<sup>2</sup>, F. Consolo<sup>2</sup>, V. Raieli<sup>2</sup>, F. Vanadia<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in NPI – Università degli Studi di Palermo

<sup>2</sup> UOC di NPI Di Cristina - ARNAS CIVICO Palermo

Descriviamo tre nuovi casi di BIMSE in bambini con età media di 25 mesi. Caratteristiche comuni sono: normale sviluppo neuro psicomotorio, negatività dell'anamnesi fisiologica e patologica remota, crisi in cluster all'esordio con ripresa della coscienza tra gli episodi, normale organizzazione dell'attività elettroencefalografica di base. Due dei bambini hanno presentato gastroenterite, mentre familiarità per "convulsioni infantili in corso di gastroenterite" era presente in un unico caso. Le crisi hanno caratteristiche focali e/o generalizzate.

Indagini eseguite: esami ematochimici e microbiologici, EEG veglia e sonno, ECG, indagini neuroradiologiche; terapia praticata: BDZ, antibiotici e cortisonici.

I nostri casi presentano caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche assimilabili a quelle della BIMSE ma anche, in due dei tre casi, alle crisi in corso di gastroenterite. A nessuno dei tre è stata prescritta terapia con AED.

L'adeguato sviluppo neuropsicomotorio, la ripresa dello stato di coscienza nella fase intercritica, la regolare organizzazione elettroencefalografica sono elementi significativi per l'inquadramento dei casi tra le forme benigne.

Il riconoscimento di queste forme è quindi di fondamentale importanza per una corretta diagnosi ed un adeguato follow-up clinico-terapeutico.



## *Sindrome da Spasmi Infantili: indicatori predittivi e di outcome*

*A. Manca<sup>1</sup>, F.L. Rocca<sup>1</sup>, V. Di Giusto<sup>1</sup>, M.S. Dettori<sup>1</sup>, B. Salis<sup>1</sup>, D.M. Simula<sup>1</sup>, G. Ruggiu<sup>1</sup>, G. Sotgiu<sup>2</sup>, S. Dore<sup>2</sup>, S. Sotgiu<sup>1</sup>, G.M. Luzzu<sup>1</sup>, G. Tedde<sup>1</sup>, S. Casellato<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Centro riconosciuto LICE, UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari

<sup>2</sup> Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Sassari

La “Sindrome da Spasmi Infantili (ISS)” definisce una condizione che occorre prevalentemente sotto il primo anno di vita.

Obiettivi: individuare indicatori predittivi e di outcome nei pazienti con ISS.

Studio retrospettivo su 36 pazienti con spasmi epilettici.

Variabili: età d'esordio (EE), antecedenti pre-perinatali (APP), EON all'esordio, eziologia, semiologia, crisi associate (CA), sviluppo psico-motorio, numero e modalità (isolati-cluster), EEG critico e intercritico, neuroimaging, risposta alla terapia (RT), outcome (epilettico e clinico). Software statistici: STATA<sup>®</sup>13, IBM<sup>®</sup>SPSS.

L'EE media è maggiore nei pazienti con APP; tutti coloro con esordio >12m hanno antecedenti. L'87% con esordio >12m sviluppano encefalopatia epilettica. Il 60% con esordio <6m non presenta ipsaritmia. Il 70% con eziologia genetica esordisce precocemente (<6m).

L'eziologia genetica è maggiormente associata a spasmi simmetrici. Quelli che presentano CA hanno spasmi prevalentemente asimmetrici.

Tutti quelli con CA oltre gli spasmi mostrano lesioni alla neuroimaging.

I pazienti con outcome cognitivo(OC) moderato-grave presentano in media un numero di spasmi/cluster maggiore.

Il tempo di RT è in media 4 volte maggiore nei pazienti con CA.

Un'EE tardiva è prevalentemente predittiva di un'evoluzione verso un'altra forma di epilessia; aver avuto APP, CA e un numero elevato di spasmi/cluster sembrano essere indicatori prognostici negativi.



***Evoluzione neuropsicologica a lungo termine in pazienti con Encephalopathy Related To Status Epilepticus During Slow Sleep***

*S. Masnada, G. Randazzo<sup>1</sup>, V. De Giorgis<sup>1</sup>, F. Gatti<sup>2</sup>, C. Baldassari<sup>1</sup>, S. Donetti Dontin<sup>1</sup>, E. Salmin<sup>1</sup>, P. Veggiotti<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino*

<sup>2</sup> *Università degli Studi di Pavia*

L' ESES -Encephalopathy Related To Status Epilepticus During Slow Sleep - è una sindrome età correlata, definita da un pattern elettroencefalografico tipico dato da anomalie epilettiformi continue durante il sonno NREM e da deficit neuropsicologici, motori ed epilessia focale.

Obiettivo di questo studio prospettico è la valutazione del profilo neuropsicologico a lungo termine in una coorte di 12 bambini con diagnosi di ESES ad eziologia sconosciuta, senza causa strutturale sottostante, e la sua correlazione con: percentuale e localizzazione delle anomalie epilettiformi, e terapia farmacologica.

Il campione è costituito da 12 pazienti, 6 M e 6 F, affetti da ESES "idiopatica". Ciascun paziente è stato seguito con un follow-up variabile da 4 a 9 anni, con periodici controlli clinici e polisonnogramma notturno e sottoposto al seguente protocollo neuropsicologico standardizzato: valutazione cognitiva (scale Wechsler, Matrici Progressive di Raven), valutazione dell'attenzione (Test delle campanelle modificato), Test di memoria a breve termine, valutazione delle Abilità visive complesse (Test di Integrazione Visuo-Motoria) e valutazione degli apprendimenti scolastici.

Si illustreranno i risultati relativi all'evoluzione del profilo neuropsicologico in un follow-up di almeno 4 anni e le correlazioni dello stesso con le seguenti variabili: percentuale continuous spikes and waves during slow wave sleep (CSWS), sede di tali anomalie e terapia farmacologica.



## *Profilo neuropsicologico in bambini affetti da epilessia frontale*

*S. Matricardi<sup>1</sup>, F. Deleo<sup>2</sup>, F. Ragona<sup>3</sup>, G. Coppola<sup>4</sup>, S. Pelliccia<sup>1</sup>, A. Verrotti<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti*

<sup>2</sup> *UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

<sup>3</sup> *UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano*

<sup>4</sup> *U.O. Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Salerno*

<sup>5</sup> *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Perugia*

Studio multicentrico condotto al fine di delineare il profilo neuropsicologico in pazienti in età pediatrica affetti da epilessia frontale di recente insorgenza e, l'impatto sullo sviluppo neurocognitivo dei fattori correlati all'epilessia come frequenza critica e terapia antiepilettica.

Pazienti di età compresa tra 6-16 anni con recente insorgenza di epilessia frontale e 18 soggetti sani della stessa età, sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica. Tutti i pazienti sono stati testati all'esordio, prima della istituzione della terapia antiepilettica (tempo 0) e dopo un anno di trattamento (tempo 1).

Sono stati arruolati 23 pazienti (8F, 15M) con recente diagnosi di epilessia frontale criptogenica. Al tempo 1, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi secondo l'andamento della epilessia: gruppo 1 (9 pazienti) con elevata frequenza critica nonostante politerapia; gruppo 2 (14 pazienti) con soddisfacente controllo delle crisi in monoterapia.

I pazienti con epilessia mostravano significative difficoltà neuropsicologiche all'esordio (tempo 0) e dopo un anno di terapia (tempo 1) rispetto ai soggetti sani. Difficoltà neuropsicologiche specifiche erano significativamente più evidenti nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2.

Pazienti in età pediatrica con epilessia frontale possono presentare estese difficoltà neuropsicologiche. Lo scarso controllo delle crisi e la politerapia farmacologica possono avere impatto negativo sullo sviluppo neurocognitivo.



## ***Qualità della vita nell'Epilessia Benigna a Focolai Centro-Temporali (BECT)***

*S. Riezzo, S. Panunzi, F.R. Danti, M. Brinciotti, M. Matricardi*

*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile – Sapienza Università di Roma*

La qualità della vita nella BECT risulta secondo alcuni autori compromessa in presenza di disturbi cognitivi, mentre secondo altri è comunque buona anche in loro presenza e se BECT atipiche. Forniamo un contributo sullo studio della qualità di vita nei pazienti con BECT e alla sua relazione con i disturbi cognitivi e le forme atipiche.

Da una casistica di 46 pz con BECT (esordio: 1992-2006, inizio follow-up 1992), sono stati selezionati 35 pz con follow-up di almeno 6 anni. In 18 pazienti (4 F, 14 M) è stata effettuata un'intervista telefonica sulla Qualità di vita (Questionario sullo stato di salute SF36, Questionario per indice sintetico di Hollingshead per lo status socio-economico dei genitori, Intervista strutturata di Wirrell modificata, 1997).

Tutti i pz hanno confermato la remissione delle crisi. Tutti i punteggi al SF36, corretti per età e sesso, sono risultati all'interno della media della popolazione italiana (valori superiori a -1 DS). Punteggi significativamente inferiori sono stati osservati per: 1) Anomalie EEG Generalizzate: Indice Sintetico di Salute Fisica ISF (p .04); Salute in Generale: GH (p .009) e VT (p .009). 2) BECT atipica: Indice di Salute Fisica ISF (p .004). Non sono emerse altre differenze significative tra punteggi SF36 e le altre principali variabili legate all'epilessia, alla presenza di Disturbi Associati e all'indice SES dei genitori. Quando presenti disturbi di linguaggio, apprendimento e necessità di riabilitazione/sostegno erano significativamente più frequenti la ripetenza, la sospensione da scuola e attività culturali sotto la media; tuttavia, tali parametri non correlavano con nessuno dei punteggi relativi alla qualità della vita ottenuti con il SF36.

I dati ottenuti attestano una qualità della vita sovrapponibile a quella della popolazione normale di riferimento anche in presenza di disturbi cognitivi associati. Le BECT atipiche e, in particolare, la presenza di scariche EEG Generalizzate condiziona sfavorevolmente alcuni indici della qualità di vita.



*Dagli spasmi epilettici alle crisi atoniche: network comune in tempi diversi?*

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

*Centro riconosciuto LICE, UOC di Neuropsichiatria Infantile, AOU Sassari*

La sindrome degli spasmi infantili (ISS) è caratterizzata da spasmi epilettici, EEG critico spesso con onda lenta bifasica e poligrafia muscolare tipica. Spasmi, ipsaritmia e regressione psicomotoria identificano la Sindrome di West (WS). La sindrome di Doose (DS) presenta crisi plurime, anche miocloniche e atoniche. All'EEG critico prevale punta-onda seguita da onde lente generalizzate; la poligrafia muscolare registra l'atonia. La Sindrome di Lennox Gastaut (LGS), una delle possibili evoluzioni della WS, può presentare anche crisi atoniche. Il nostro obiettivo è documentare un passaggio dagli spasmi epilettici alle crisi atoniche, in pazienti non inquadrabili come LGS o come DS.

Presentiamo 5 pazienti, 3 femmine e 2 maschi, con spasmi epilettici, eterogenei per eziologia, età d'esordio, senza ipsaritmia, controllati con Vigabatrin (VGB); in un tempo variabile da 2 a 20 mesi, il quadro elettroclinico è evoluto in crisi atoniche e/o stato di male non convulsivo.

La Video-EEG poligrafica ha permesso di inquadrare il tipo di crisi.

La modificazione del VGB e shunt con il Valproato, eventualmente in add-on con Benzodiazepine, hanno portato al controllo delle crisi e miglioramento/normalizzazione dell'EEG.

È possibile ipotizzare una suscettibilità età-dipendente di network tra loro correlati, nell'ottica dell'epilessia di sistema, che si esprime in soggetti costituzionalmente predisposti.



***Un caso di Encefalite da anticorpi anti NMDAr con esordio e caratteristiche elettroencefalografiche non comuni***

*D.M. Simula, S. Dettori, V. Di Giusto, G. Luzzu, A. Manca, F. Rocca, B. Salis, G. Tedde, S. Sotgiu, S. Casellato*

*U.O.C. Neuropsichiatria Infantile – AOU Sassari*

L'encefalite autoimmune da anticorpi anti NMDAr è una patologia rara, specialmente in età pediatrica, clinicamente polimorfa, caratterizzata da gravi sintomi psichiatrici e neurologici, alterazioni elettroencefalografiche e alle neuroimmagini.

Descriviamo il caso di un paziente giunto all'osservazione a 3 anni e 6 mesi, per l'esordio acuto di crisi epilettiche, disturbi del movimento e del comportamento. L'elettroencefalogramma mostrava un quadro di encefalite: si osservava inoltre, in sonno, la presenza di onde lente generalizzate ad andamento pseudo-periodico, e figure a tipo "spindles-like" sulle regioni frontali.

Gli esami effettuati mostravano positività nel siero e nel liquor per anticorpi anti NMDAr, e, alla RMN encefalo, aspetti compatibili con un quadro infiammatorio. Il paziente è stato sottoposto a terapia con cortisonici ad alte dosi per via endovenosa, con graduale miglioramento del quadro clinico ed elettroencefalografico, scomparsa delle crisi epilettiche e dei disturbi del movimento.

Il caso in esame mostra un quadro di encefalite con esordio in epoca precoce ed aspetti peculiari all'elettroencefalogramma, la cui analisi ha permesso la diagnosi differenziale con encefaliti da altre eziologie ed un corretto iter diagnostico-terapeutico.



***Spettro epilessia-afasia: valutazioni elettroencefalografiche e neuropsicologiche in 4 pazienti***

*L. Siri, R. Gaggero, A. Gaiero, M.A. Zucchinali, L. Cervetto, P. Mori, R. Ripamonti, A. Cohen*

*Neuropsichiatria Infantile presso SC Pediatria e Neonatologia  
Ospedale San Paolo Savona- Associazione La Nostra Famiglia (sede Varazze)*

Lo spettro epilessia-afasia (EAS) comprende alcune condizioni caratterizzate da anomalie epilettiche nel tracciato di sonno (predominanti nelle regioni centro-temporali) associate a deficit o regressione dello sviluppo cognitivo e neurolinguistico. Ne fanno parte: lo stato di male elettrico in sonno (CSWS), la sindrome di Landau-Kleffner (LKS) e forme atipiche di epilessia rolandica.

Descriviamo 4 casi (range età 5-13 anni) di pazienti ascrivibili allo spettro EAS.

I pazienti sono stati valutati mediante EEG veglia/sonno intercritici e critici, neuroimmagini, esami genetici, test cognitivi, valutazioni neuropsicologiche e neurolinguistiche.

1 paziente presenta sindrome di Landau Kleffner esordita all'età di 4,6 anni con regressione neurolinguistica; 1 paziente presenta CSWS esordito a 10 anni con regressione su piano neuropsicologico e degli apprendimenti; 2 pazienti con forme rolandiche atipiche esordite all'età di 4 anni e all'età di 3 anni con successiva ulteriore regressione su piano neuropsicologico e linguistico su un precedente ritardo psicomotorio.

La condizione di EAS riconosce quadri di gravità diversa pur con un minimo comune denominatore su piano elettrico e neuro-cognitivo. Ciò suggerisce una probabile predisposizione genetica comune alle varie forme. Inoltre dal nostro studio si evince che i risultati della riabilitazione logopedica sono strettamente correlati all'evoluzione delle alterazioni EEG.



## *Valutazione dei fattori prognostici nelle recidive dell'epilessia con assenze dopo off therapy*

*M. Vacchetti<sup>2</sup>, M. Valerio<sup>2</sup>, M. Casabianca<sup>2</sup>, C. Davico<sup>2</sup>, F. Torta<sup>2</sup>, R. Vittorini<sup>2</sup>, G. Capizzi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *S.C.D.U. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino*

La prognosi dell'epilessia con assenze dell'infanzia (CAE) è variabile in letteratura in base alla ristrettezza dei criteri diagnostici. Obiettivo è valutare fattori prognostici negativi sul rischio di recidive.

Studio retrospettivo condotto su 65 pazienti con CAE, seguiti presso la Neurologia Pediatrica dell'OIRM di Torino. E' stata valutata l'associazione tra recidive in off therapy e parametri clinici ed EEGgrafici mediante analisi statistica.

Sul totale dei pazienti il 62% (40/65) ha sospeso la terapia e di questi il 17% (7/40) ha recidivato: nel 57% (4/7) dei casi si è presentata una crisi tonico-clonica, nel 29% (2/7) crisi di assenza e nel 14% (1/7) entrambe le tipologie di crisi. Nel 57% (4/7) dei casi la recidiva si è presentata nei primi 6 mesi di sospensione di terapia (range 1-18 mesi, media 7,7 mesi). All'ultima visita in follow up il 71% (5/7) dei pazienti era off therapy.

Nella nostra casistica le recidive in off therapy sembrano associate alle anomalie focali ( $p=0,026$ ) e all'utilizzo di politerapia ( $p=0,0006$ ); non sembrano invece associate al sesso ( $p=0,747$ ), alla familiarità ( $p=0,67$ ). Viene discusso il ruolo prognostico delle crisi tonico cloniche.



## ***Anomalie focali nelle epilessie idiopatiche generalizzate: quale rilievo sul controllo della sintomatologia critica?***

*M. Valerio<sup>2</sup>, M. Vacchetti<sup>2</sup>, M. Casabianca<sup>2</sup>, C. Davico<sup>2</sup>, F. Torta<sup>2</sup>, R. Vittorini<sup>2</sup>, G. Capizzi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *S.C.D.U. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino*

Negli EEG di pazienti con epilessie idiopatiche generalizzate (IGE) si evidenziano frequentemente anomalie focali. Obiettivo è valutarne l'effetto sul controllo della sintomatologia critica.

Studio retrospettivo condotto su 135 soggetti con IGE seguiti presso la Neurologia Pediatrica dell'OIRM di Torino. È stata valutata l'associazione tra anomalie focali e andamento clinico (uso di politerapia e tempo necessario al controllo della sintomatologia) mediante analisi statistica.

I soggetti presentano le seguenti diagnosi: 48% CAE, 19% GTCS, 10% JAE, 8% MEI, 6% JME, 5% EOAE, 4% MAE. Sono riconoscibili anomalie focali complessivamente nel 39% (53/135) dei casi, prevalentemente nelle EOAE (71%, 5/7) e nella MAE (83%, 5/6). La focalità è prevalentemente frontale (74%, 39/53). Nel 90% (121/135) dei casi si è raggiunto il controllo della sintomatologia (70%, 94/135, entro 1 anno dall'esordio delle crisi) e nel 25% (34/135) dei casi è stato necessario ricorrere alla politerapia.

Nella nostra casistica le anomalie focali sono state rilevate in una percentuale analoga ai dati di letteratura. Esse sono associate in modo significativo a un tardivo controllo dei sintomi ( $p=0,043$ ), come anche riferito in letteratura (Seneviratne et al., 2012).



## *La prognosi della Sindrome di West: analisi dei fattori di rischio predittivi dell'outcome a distanza*

*A. Vignoli<sup>1,2</sup>, L. Consonni<sup>1</sup>, A. Peron<sup>1</sup>, K. Turner<sup>1</sup>, G.F. Scornavacca<sup>1</sup>, F. La Briola<sup>1</sup>, V. Chiesa<sup>1</sup>, E. Zambrelli<sup>1</sup>, M.P. Canevini<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Centro Epilessia AO San Paolo Milano*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano*

La prognosi a lungo termine della Sindrome di West è argomento dibattuto in letteratura; i parametri considerati determinanti sono il controllo delle crisi, l'outcome cognitivo, la presenza di eventuali problematiche di tipo comportamentale.

Sono state analizzate le caratteristiche epilettologiche e i profili neuropsicologici e comportamentali dei pazienti con diagnosi di Sindrome di West esordita nel primo anno di vita, con un follow-up medio di 13,2 anni (range 1-27).

Il campione è costituito da 34 pazienti: 13 femmine (38,2%) e 21 maschi (61,8%), con un'età media di 22,7 anni. L'età media di esordio è di 7,6 mesi, nell'11,8% dei casi gli spasmi sono stati preceduti da crisi focali.

L'eziologia dell'epilessia era sconosciuta nel 38,2% del campione, genetica nell'8,8%, strutturale/malformativa-metabolica nel 53%.

Nel corso del follow-up, il 20,6% risulta libero da crisi successivamente alla risoluzione degli spasmi; il 79,4% ha invece presentato ulteriori episodi critici.

Per l'aspetto cognitivo, solo l'8,8% del campione ha un quoziente intellettivo nella norma, e il 73,5% ha un ritardo mentale grave; mentre l'11,8% ha un disturbo autistico, il 55,9% problematiche comportamentali.

Dall'analisi dei fattori prognostici a lungo termine della Sindrome di West, l'eziologia sintomatica determina un outcome peggiore sia per il persistere dell'epilessia, sia per l'aspetto cognitivo-comportamentale.



38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia

Poster

*“Manifestazioni  
parossistiche non  
epilettiche”*



***Su un caso pediatrico di manifestazioni critiche di difficile interpretazione diagnostica***

*A. Beninati<sup>1</sup>, D. Buffa<sup>2</sup>, G. La Franca<sup>2</sup>, G. Santangelo<sup>2</sup>, M. Ministeri<sup>2</sup>, A. Maltese<sup>1</sup>, M. Stallone<sup>1</sup>, L. Lo Bianco<sup>1</sup>, V. Cicala<sup>1</sup>, M. Tumbarello<sup>1</sup>, F. Vanadia<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Scuola di Specializzazione in NPI – Università degli Studi di Palermo*

<sup>2</sup> *UOC di NPI Di Cristina - ARNAS CIVICO Palermo*

Descriviamo il caso di una bambina di 2.3 anni con normale sviluppo psicomotorio che, dall'età di 1.6 anni, presenta episodi critici di difficile definizione semeiologica ed eziologica.

Le crisi sono caratterizzate da esordio improvviso con modificazione della mimica, sorriso decontestualizzato, non costante caduta, pedalage, ipertono in flessione all'arto superiore destro, senza compromissione della coscienza; si presentano prevalentemente in sonno, hanno breve durata, non sono seguite da fase postcritica. La valutazione psicologica ha evidenziato problematiche nella relazione con la figura materna e disturbi della sfera alimentare.

Indagini effettuate: EEG in veglia, EEG durante sonno e video-EEG, TAC e RMN encefalo, indagini metaboliche, ricerca di autoanticorpi e markers tumorali, valutazione psicologica. È stata intrapresa terapia con CBZ, che non ha determinato il completo controllo delle crisi.

Il caso descritto ha posto problemi di diagnosi differenziale tra crisi epilettiche a semeiologia frontale, disturbi parossistici del movimento e parasonnie con disturbi dell'arousal. Vengono discusse le ipotesi patogenetiche di un caso pediatrico di non facile interpretazione diagnostica.



## ***Lo spasmo tonico come manifestazione parossistica non epilettica: descrizione di un caso clinico***

*G. De Maria<sup>1</sup>, E. Pari<sup>2</sup>, G. Lodoli<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> *U.O. Neurofisiopatologia, Spedali Civili, Brescia*

<sup>2</sup> *Neurologia 2, Spedali Civili, Brescia*

<sup>3</sup> *U.O. Neuroradiologia, Spedali Civili, Brescia*

Lo spasmo tonico è una condizione clinica parossistica caratterizzata da brevi episodi stereotipati di contrattura tonico-distonica della muscolatura di un arto, spesso dolorosi, facilitati dall'iperventilazione, a coscienza integra. È una manifestazione clinica rara che si osserva in pazienti con malattia demielinizzante, la cui fisiopatologia è verosimilmente sostenuta dalla trasmissione assonale eaptica all'interno di un'area di demielinizzazione.

Descriviamo il caso di un giovane di 23 anni giunto in pronto soccorso per la recente comparsa, un pieno benessere, di episodi accessuali distonici dell'arto superiore destro, dolorosi, stereotipati, pluriquotidiani, di breve durata. La registrazione video-poligrafica mostrava, durante la prova dell'iperpnea, un pattern elettromiografico caratterizzato da un'attivazione disto-prossimale della muscolatura dell'arto superiore destro e della muscolatura prossimale dell'arto inferiore dello stesso lato, della durata di 50- 80 secondi, in assenza di modificazioni significative del tracciato EEG.

Clinicamente il paziente era vigile e non presentava disturbo del linguaggio. Alla RM, multiple lesioni demielinizzanti a livello delle corone radiate, dei centri semiovali, del braccio posteriore della capsula interna sinistra, dell'emisfero cerebellare sinistro, dei peduncoli cerebrali, della sostanza bianca sottocorticale frontale paramediana sinistra e, a livello midollare, all'altezza di C1.

Le successive indagini confermavano la diagnosi di Sclerosi Multipla con conseguente trattamento specifico, mentre lo spasmo tonico recedeva completamente al secondo giorno di assunzione di 200 mg di CBZ.

Lo spasmo tonico, possibile sintomo di esordio di una malattia demielinizzante, è dunque una manifestazione parossistica non epilettica che può entrare in diagnosi differenziale, per la semeiologia clinica, con una crisi focale motoria.



***Stato emicranico prolungato come sintomatologia d'esordio in due casi pediatrici con Sindrome di Sturge-Weber ed epilessia***

*T. Giacomini, S. Janis, G. Prato, M. M. Mancardi, M.G. Baglietto*

*Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

La Sindrome di Sturge Weber è caratterizzata da malformazione capillare congenita facciale associata a disturbi neurologici ed oculari di grado variabile. Alcuni casi presentano episodi cefalalgici prolungati equiparabili a stati emicranici ed epilessia.

Descriviamo 2 casi con episodi di stato emicranico e diagnosi di Sindrome di Sturge-Weber (1 caso tipo I e l'altro tipo III). Le pazienti sono state studiate attraverso video-EEG e neuroimaging.

Il primo caso ha esordito con stato emicranico seguito da crisi focali all'età di 4 anni. Avviata terapia con Levetiracetam con buon controllo sia degli episodi critici che dell'emicrania. Il secondo caso ha avuto stati cefalalgici prolungati, seguiti a 12 anni da episodi critici al risveglio caratterizzati da arresto psicomotorio, perdita di contatto e ipertono. Inserita inizialmente terapia con Acido Valproico con scarso controllo degli episodi critici, sostituita in seguito da Levetiracetam e Zonisamide con scomparsa degli episodi critici e riduzione degli episodi cefalalgici. In entrambi alla RM encefalo riscontro di angiomatosi leptomeningea.

La sindrome di Sturge Weber deve essere considerata in pazienti con stati emicranici o emicrania farmaco-resistente anche in assenza di angioma facciale, soprattutto se associati a crisi epilettiche. L'avvio di terapia con antiepilettici può ridurre frequenza ed intensità degli episodi emicranici. In uno dei casi l'uso di triptani in acuto è risultato sicuro ed efficace.



***Crisi psicogene non-epilettiche: strategie terapeutiche e prospettive riabilitative***

*A. Morano, M. Albini, M. Fanella, L. Basili, S. Casciato, J. Fattouch, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Policlinico Umberto I, Roma*

Le crisi psicogene non-epilettiche (Psychogenic Non-Epileptic Seizures, PNES) sono eventi parossistici ed involontari caratterizzati da un'improvvisa e temporanea alterazione del controllo motorio, sensoriale, cognitivo ed emozionale in assenza di alterazioni organiche o modificazioni patologiche all'EEG. Attualmente non esiste un protocollo standardizzato di trattamento e la gestione terapeutica si avvale di interventi psicofarmacologici, cognitivo-comportamentali ed ipnotici. Obiettivo dello studio è verificare la validità e l'efficacia della ipnoterapia comparandola con l'usuale trattamento medico-psichiatrico di supporto.

Sono stati arruolati 23 pazienti afferenti al nostro servizio ambulatoriale in un periodo compreso dal 01/12/2006 al 01/12/2014 con diagnosi di Disturbo di Conversione secondo i criteri del DSM-IV-TR e con almeno un episodio di PNES registrato nel corso di Video-EEG. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo sperimentale (12 pazienti assegnati a un protocollo di terapia ipnotica di massimo 3 sedute) e gruppo di controllo (11 pazienti assegnati all'usuale protocollo medico-psichiatrico).

Dopo 12 mesi dall'arruolamento, nel gruppo sperimentale il disturbo di conversione è stato risolto nel 50% dei casi; il restante 50% ha ottenuto una riduzione del numero di eventi.

Lo studio ha dimostrato come l'ipnosi sia una terapia funzionale e specifica per i pazienti con diagnosi di PNES.



## ***Sindrome del QT lungo diagnosticata come epilessia farmaco-resistente: documentazione video-EEG di un caso clinico***

*V. Morao<sup>1</sup>, M.F. Pelizza<sup>1</sup>, L. Leoni<sup>2</sup>, E. Bizzaro<sup>1</sup>, M. Vecchi<sup>1</sup>, C. Boniver<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Neurofisiologia Clinica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova*

<sup>2</sup> *Clinica Cardiologica, Azienda Ospedaliera di Padova*

La sindrome del QT lungo (LQTS) è un disordine genetico della funzione dei canali ionici, che può portare ad un'alterazione della ripolarizzazione cardiaca con possibilità di tachi-aritmie ventricolari. LQTS può manifestarsi clinicamente con sincope ricorrenti, crisi epilettiche, TIA o morti improvvise e può essere erroneamente diagnosticata, soprattutto in età pediatrica, come epilessia farmacoresistente.

Ragazza di 19 anni con anamnesi familiare e personale negativa. Dall'età di 13 anni e mezzo comparsa di episodi parossistici al risveglio caratterizzati da sensazioni soggettive di soffocamento e cardiopalmo seguite da perdita di coscienza, respiro stertoroso, ipertono prevalente agli AASS, movimenti afinalistici degli AAIL, raramente morsus, rilascio sfinteriale, urla di spavento. Durata 4-5 minuti; risoluzione spontanea. Nel post-critico astenia e sonnolenza. Frequenza 1-2 volte al mese. EEG non significativo; RMNc negativa.

Numerosi AED in mono e politerapia (Carbamazepina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Acido Valproico) con scarsa efficacia e tollerabilità.

Giunge alla nostra attenzione con diagnosi di epilessia farmaco-resistente (crisi insulari? Crisi ipermotorie?) per monitoraggio V-EEG prolungato. Al risveglio, dopo il suono della sveglia, episodio a semeiologia usuale con tachicardia polimorfa sostenuta della durata di 40 secondi, asistolia di 9 secondi e successiva ripresa spontanea del ritmo cardiaco.

Dal punto vista elettrico durante sonno di fase N2 comparsa di arousal, progressivo rallentamento dell'attività elettrica per 60 secondi e successivo improvviso appiattimento del tracciato per circa 3 minuti e mezzo con lenta ripresa dell'attività cerebrale.

Diagnosi di sindrome del QT lungo (probabile tipo 2); genetica in corso.

La diagnosi corretta e tempestiva della sindrome del QT lungo è cruciale considerata l'elevata mortalità dei soggetti affetti. Una dettagliata anamnesi ed un monitoraggio video-EEG di lunga durata con poligrafia ed ECG possono aiutare nella diagnosi.



## *Mioclonie in fase di addormentamento: epilessia Vs. repetitive sleep starts*

D. Serino<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, L. Fusco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. Neuropsichiatria Infantile – ASL CN1, Cuneo

<sup>2</sup>U.O. Neurologia Infantile - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma

Le mioclonie ipniche sono caratterizzate da improvvise e brevi contrazioni di uno o più distretti muscolari nel sonno. Nei soggetti con severa compromissione neurologica possono assumere un andamento periodico e stereotipato (*repetitive sleep starts*). Scopo di questo lavoro è illustrare le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche di brevi e ripetute mioclonie di natura epilettica in corso di addormentamento, il cui fenotipo clinico mima quello dei *repetitive sleep starts*.

Descriviamo il caso di una paziente di 27 mesi ricoverata per convulsioni febbrili complesse e numerosi riferiti episodi di brevi e ripetute contrazioni degli arti all'addormentamento.

All'ingresso l'esame neurologico appariva nei limiti. Il monitoraggio video-EEG prolungato ha evidenziato crisi morfeiche caratterizzate da breve esordio tonico-posturale seguito da una fase ipomotora associata a segni autonomici. Sono stati inoltre registrati gli episodi descritti in anamnesi, che appaiono ripetuti, stereotipati e di natura ipercinetica. L'analisi del correlato EEG ne ha evidenziato la natura epilettica. Test genetici hanno confermato una mutazione del gene PCDH19.

La presenza di contrazioni muscolari ripetute, stereotipate ed ipercinetiche all'addormentamento, sebbene di verosimile natura non epilettica nei soggetti con severa compromissione neurologica, dovrebbe indirizzare verso un approfondimento neurofisiologico nei soggetti in cui tale compromissione è assente.



## *Misdiagnosi in epilessia: l'esperienza di un Centro per l'Epilessia di 2° livello*

*F. Sorpresi, A. Zarabla, A. Albanesi, P. Pulitano, O. Mecarelli*

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

La misdiagnosi in epilettologia risulta essere un fenomeno molto importante. Si calcola infatti che il 20-30% dei pazienti epilettici abbia una diagnosi errata. L'obiettivo dello studio è stato valutare questo fenomeno prendendo in considerazione le diagnosi di epilessia effettuate in altri ambienti e poi non convalidate presso il nostro Centro.

Sono stati valutati prospetticamente tutti gli accessi al nostro Centro come "1° visita" in un periodo di 24 mesi (2013-2014) prendendo in considerazione numerosi parametri: demografia; diagnosi accesso; storia malattia; esami effettuati e/o richiesti; terapia in atto; diagnosi definitiva.

Su un totale di 400, 81 soggetti (53 F) erano pervenuti con una diagnosi di epilessia o sospetta tale, non confermata dopo la nostra valutazione e 22 erano in terapia con AE. Gli EEG risultavano in 21 con anomalie specifiche, in 16 con alterazioni aspecifiche ed in 16 normali (28 non avevano effettuato l'esame). In nessun paziente l'EEG ripetuto ha convalidato un referto specifico. A completamento diagnostico sono stati richiesti soprattutto accertamenti cardiologici e tilt-test. La diagnosi finale è stata: sincope 40 pz, crisi psicogene 14, emicrania 8, disturbi del sonno 3. In 16 pz. la diagnosi è rimasta incerta.

La misdiagnosi in epilessia si conferma un fenomeno molto frequente. Per lo più le sincopi vengono interpretate come crisi epilettiche e la scorretta interpretazione dell'EEG è una delle cause più importanti della misdiagnosi.



## ***Ruolo della video-EEG nella diagnosi di eventi parossistici non epilettici: studio retrospettivo di una popolazione pediatrica***

*M.V. Spartà<sup>3</sup>, M. Terzaghi<sup>2</sup>, C. Klersy<sup>4</sup>, T. Foiadelli<sup>1</sup>, C. Resi<sup>3</sup>, G. Gargantini<sup>3</sup>, S. Savasta<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Neurologia Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

*<sup>2</sup> Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia*

*<sup>3</sup> Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Lodi*

*<sup>4</sup> Servizio di Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

È noto il ruolo fondamentale che la video-EEG riveste nella diagnosi differenziale tra gli eventi parossistici epilettici e non epilettici.

In letteratura, vi sono lavori che descrivono casistiche pediatriche dei singoli disturbi parossistici non epilettici (EPNE).

Gli autori intendono analizzare trasversalmente tutti gli EPNE, diagnosticati con V-EEG, presenti in una popolazione pediatrica afferente ad un Centro pediatrico di III livello

Analisi retrospettiva dei V-EEG di pazienti con sospetti eventi di natura epilettica, afferenti alla Neurologia Pediatrica di Pavia dal 1 novembre 2012 al 1 novembre 2014.

Su 1321 pazienti sottoposti a V-EEG, il 20% presentava un sospetto diagnostico di crisi epilettica. In seguito a visita neurologica e a V-EEG, è stata confermata una diagnosi di epilessia in 180 pazienti (P=68%) mentre in 77 pazienti (P=30%) è stata posta diagnosi di EPNE. Tra gli EPNE, il 22% ha presentato disturbi di natura psicogena, il 20% disturbi in sonno, il 62% disturbi in veglia.

I pazienti affetti da EPNE rappresentano una cospicua fetta di popolazione che manifesta eventi parossistici. Una diagnosi precoce, facilitata da un corretto impiego della V-EEG, è importante per sviluppare migliori opzioni di trattamento, evitando inappropriati farmaci antiepilettici, ricoveri in servizi di emergenza o di rianimazione.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*“Miscellanea”*



## Musicoterapia ed epilessia

G. Coppola, A. Toro, S. Picariello, S. Pisano, F.F. Operto

AOU Neuropsichiatria Infantile, Università di Salerno

Tra i trattamenti cosiddetti alternativi non farmacologici delle epilessie farmaco resistenti, oltre alla chirurgia, al VNS, alla dieta chetogenica ed al DBS, vi è un crescente interesse per la musicoterapia. Infatti vi sono già in letteratura studi che evidenziano sia la capacità di uno stimolo musicale (ed in particolare l'effetto Mozart) nel ridurre sia le scariche EEG interictali che la ricorrenza delle crisi cliniche (Li et al., 2011; Bodner et al., 2012). Quanto alle scariche intercritiche, sarebbero più responsive quelle generalizzate ed a partenza delle aree centrali (Li et al., 2011) con un effetto che persisterebbe anche dopo la sospensione della stimolazione musicale (carry-over effect secondo Li et al., 2010). Nel presente trial abbiamo valutato l'effetto dell'ascolto di un set di brani musicali secondo la metodica Tomatis, in un gruppo di bambini affetti con epilessia farmaco resistente, trattati in maniera prospettica, in aperto, valutando in particolare la frequenza delle crisi, la qualità del sonno ed il comportamento (auto/etero aggressività, irritabilità, iperattività).

I pazienti selezionati sono seguiti presso l'ambulatorio generale dell'UO di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Salerno.

CRITERI DI INCLUSIONE sono i seguenti:

Pazienti dai 12 mesi di vita in poi, affetti da epilessia farmaco resistente di diversa etiologia

Crisi pluriquotidiane/plurisettimanali

Persistenza da almeno 6 mesi di scariche epilettiformi focali e/o generalizzate

CRITERI DI ESCLUSIONE sono i seguenti:

Presenza di disturbi neurometabolici e neurodegenerativi progressivi

Presenza di deficit neurosensoriale uditivo (mediante ABR)

Scarsa compliance a praticare la terapia mediante cuffie per la durata richiesta

La musica (set di musiche di Mozart) è stata somministrata per 2 ore al giorno per 15 giorni, per un totale di 30 ore.

Nello studio sono stati arruolati 12 pz (7 maschi e 5 femmine), di età compresa fra 1.5 e 21 anni (media 12.4 anni), affetti da encefalopatia epilettica farmaco resistente (n=11) ed epilessia generalizzata sintomatica (n=1).

11 di 12 pz (91%) presentano una disabilità intellettiva di grado grave/profondo associata a paralisi cerebrale di grado severo (tetraparesi spastica con o senza distonie, n=9; doppia emiparesi, n=1; emiplegia dx, n=1). Solo un pz con eteropatia nodulare periventricolare bilaterale presenta RM di grado moderato con esame neurologico nella norma.

In 5/12 dei pz (41,7%) si è ottenuta una riduzione del numero totale delle crisi uguale o maggiore al 50%, mentre il numero totale delle crisi relativo all'intero campione (12/12) è stato -49% durante i 15 gg di trattamento con musicoterapia, per poi ridursi a -19,5% nelle 2 settimane dopo la sospensione del trattamento (Fig.1b).



### ***38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia***

Il sonno notturno è risultato migliorato (più facile addormentamento e minori risvegli precoci) nei 4/12 dei pz (33.3%), tutti compresi fra i responders. Un responder, peraltro, presentava un sonno regolare già prima del trattamento.

Tutti i 5 pz responders hanno, inoltre, presentato, a parere dei genitori, un miglioramento del comportamento, mostrandosi più tranquilli ed attenti agli stimoli ambientali.

La compliance al trattamento è stata globalmente buona sia nei bambini che nei genitori.

In questo studio preliminare, la musicoterapia si è dimostrata efficace nel ridurre la ricorrenza delle crisi in alcuni bambini con gravi encefalopatie epilettiche, oltre a migliorare alcuni parametri legati alla qualità di vita di questi pazienti.



## *La cartella clinica come elemento probatorio in tema di responsabilità professionale dell'epilettologo*

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

*Centro LICE di diagnosi e cura delle Epilessie e dei disturbi del sonno, UOC Neurologia, Ospedale "S.Eugenio"*

La compilazione della cartella clinica, relativa a degenze o a visite ambulatoriali, rappresenta un delicato processo di acquisizione e conservazione di dati sensibili, da effettuare secondo suggerimenti derivanti dalle norme deontologiche. Oltre a rappresentare un irrinunciabile sistema di archiviazione di notizie cliniche, è uno dei principali elementi di prova nell'ambito della responsabilità professionale degli operatori sanitari. In materia civile, il rapporto tra utente e operatori viene considerato come di natura contrattuale, e pertanto soggetto a una serie di norme che prevedono, tra l'altro, che l'onere probatorio sia a carico del medico (prevalentemente in base al principio della "vicinanza della prova") e che la prescrizione dell'azione legale giunga fino ad un termine di dieci anni.

In queste condizioni di indubbio svantaggio, quanto riportato nei documenti clinici rappresenta l'unico criterio di ricostruzione obiettiva di quanto avvenuto anche molti anni prima e può fornire gli unici reali elementi di difesa nell'ambito del processo civile. Una scorretta o incompleta compilazione della cartella, oltre a rappresentare un'occasione mancata per l'acquisizione di elementi probatori, viene anche vista come un segnale negativo nell'ambito del giudizio complessivo sull'appropriatezza ed efficacia dell'atto medico oggetto della richiesta di risarcimento.

La cartella clinica deve essere pertanto compilata secondo raccomandazioni del Codice Deontologico, finora non espressamente materia di dispositivi di legge. Nel poster, oltre a puntualizzare queste caratteristiche, si accenna alle modalità di corretta compilazione dei documenti clinici informatici che per avere valore di prova, devono venire prodotti seguendo alcuni principi, tra cui quello dell'inalienabilità a posteriori dei dati.

In epilettologia, l'importanza cruciale della qualità della cartella clinica, appare ancor più rilevante, laddove si considerino peculiari attività quali la valutazione dell'idoneità alla guida, la certificazione dell'invalidità in tema pensionistico, e tutte le decisioni in tema di terapia farmacologica che prevedano un alto grado di informazione da parte del paziente, quale può essere, ad esempio, la decisione di sospendere il trattamento



## *Missione Epilessia. Curare l'epilessia all'ospedale Vezo – Madagascar*

*M. Ferlisi<sup>1</sup>, R. Buono<sup>1,2</sup>, A. Segatti<sup>1</sup>, E. Perini<sup>1</sup>, G. Moretto<sup>1</sup>, T. Zanoni<sup>1</sup>, A. Pasotto<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> UOC Neurologia A, AOUI Verona

<sup>2</sup> UOC Neurologia B, AOUI Verona

<sup>3</sup> Ospedale Vezo, Andavadoaka, Tulear, Madagascar

In molti paesi in via di sviluppo, l'epilessia non riceve un trattamento appropriato, a causa della scarsa disponibilità di risorse sanitarie e farmaci e delle credenze culturali della popolazione locale.

L'Ospedale Vezo, nasce dalla volontà di un gruppo di Italiani di erogare assistenza sanitaria gratuita alla popolazione di Ampasilava, nella regione di Tulear in Madagascar.

Dall'incontro tra il personale del nostro Centro Epilessia e il fondatore dell'Associazione "Amici di Ampasilava", nasce l'idea della "Commissione Epilessia", atta a promuovere la diagnosi e cura dell'epilessia nelle popolazioni che afferiscono all'ospedale.

Un elettroencefalografo digitale è stato fornito all'Ospedale insieme a farmaci antiepilettici di uso comune. A scadenze semestrali verrà inviata all'ospedale di Vezo un'equipe formata almeno da un medico esperto in epilettologia e un tecnico di neurofisiopatologia. Oltre alla cura dei pazienti, l'equipe fornirà addestramento ai volontari dell'Ospedale e promuoverà interventi educazionali nella popolazione locale.

La prima equipe, formata da un medico, un tecnico ed un infermiere è attualmente all'ospedale di Vezo.

La "Commissione Epilessia" mira a portare un piccolo contributo di solidarietà a favore della popolazione di Ampasilava. Incoraggiamo l'adesione di medici, specializzandi e tecnici per sostenere le prossime missioni.

### *Bibliografia*

1. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. *The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies.*
2. *Epilepsia* 2008;49:1491-503.
3. Shorvon SD1, Farmer PJ. *Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural, and treatment aspects.* *Epilepsia* 1988;29:S36-54.
4. Ratsimbazafy V, Rakotovo T, Marin B, Javerliat M, Preux PM. *The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar.* *Lancet Neurol* 2012;11:748-9.



***Indagine conoscitiva sul comportamento terapeutico di una coorte di epilettologi in Lombardia in caso di prima crisi epilettica***

*M.P. Pirovano<sup>1</sup>, F. Sasanelli<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>S.S. Neurologia, S.C. Medicina d'Urgenza, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano*

*<sup>2</sup>S.C. Neurologia, A.O. Ospedale di Circolo di Melegnano, Vizzolo Predabissi, Milano*

Secondo la nuova definizione operativa di epilessia si pone diagnosi anche dopo una singola crisi con elevato rischio di recidiva, con importanti ricadute sul trattamento. Sappiamo inoltre che l'approccio terapeutico degli specialisti è variabile in situazioni cliniche dove non sono disponibili protocolli di trattamento o quando i dati di letteratura sono controversi.

A 65 epilettologi lombardi è stato proposto un questionario in cui vengono presentati tre casi di prima crisi epilettica non provocata: una ad eziologia ignota, una secondaria a displasia di primo riscontro e una tardiva dopo ictus ischemico. Ai partecipanti è stato richiesto se e quando iniziare la terapia, con un modello di risposta a scelta multipla.

Le risposte al questionario evidenziano che gli epilettologi lombardi presentano un comportamento non univoco e utilizzano gravità, frequenza e rischio di ricorrenza come criteri decisionali. Tuttavia questi fattori sono ordinati in una scala gerarchica non sempre in linea con le evidenze e molto spesso il paziente è coinvolto nel processo.

In mancanza di protocolli terapeutici o linee guida, gli epilettologi rispondono ai quesiti clinici privilegiando il criterio che ritengono strategico nella decisione e creando alleanza con il paziente.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*“Neurochirurgia,  
Neurostimolazioni,  
VNS”*



## ***Blurring temporo-polare e chirurgia della sclerosi ippocampale: caratteristiche cliniche e outcome chirurgico***

*A. D'Aniello<sup>1</sup>, G. Grillea<sup>2</sup>, S. Casciato<sup>3</sup>, A. Mascia<sup>1</sup>, P.P. Quarato<sup>1</sup>, L. Grammaldo<sup>1</sup>, M. De Risi<sup>1</sup>, V. Esposito<sup>4</sup>, A. Picardi<sup>5</sup>, G. Di Gennaro<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Centro per la chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzili (IS)*

*<sup>2</sup> Dipartimento di Radiologia, IRCCS Neuromed, Pozzili (IS)*

*<sup>3</sup> Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università Sapienza di Roma*

*<sup>4</sup> Dipartimento di Neurochirurgia, Università Sapienza di Roma*

*<sup>5</sup> Unità di salute mentale, centro di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Nell'epilessia del lobo temporale (TLE) associata a sclerosi temporo-mesiale vi è, talora, evidenza alla RMN di ulteriori anomalie strutturali quali atrofia del polo e/o perdita di definizione tra sostanza bianca/grigia (blurring) in sede temporo-polare. Abbiamo valutato eventuali differenze in termini demografici, clinici, EEGrafici e di outcome epilettologico dopo chirurgia dell'epilessia in un gruppo di pazienti con TLE sintomatica di sclerosi ippocampale (HS), con o senza evidenza di blurring.

Sono stati arruolati tutti i soggetti consecutivi con TLE sottoposti ad intervento di lobectomia temporale anteriore (LTA), follow-up di almeno 5 anni e diagnosi radiologica di sclerosi mesiale (RMN 1,5 tesla) confermata all'esame istologico. La valutazione della RMN prechirurgica è avvenuta in maniera indipendente ed in "cieco" rispetto all'outcome da parte di due specialisti.

Sono stati arruolati 60 soggetti (41F e 19M), età media alla chirurgia 37,9 (DS 9,5), follow-up medio di 7,3 (DS 1,5), LTA a destra in 33. Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra i pazienti con "blurring" e l'outcome epilettologico.

I soggetti con TLE-HS associata a blurring hanno un outcome dopo chirurgia simile a quelli senza blurring che, pertanto, non può essere considerato un indice di severità di malattia.



***Elettrocorticografia intraoperatoria in chirurgia dell'epilessia: indicazioni, utilità e correlazioni con i dati anatomo-elettro-clinici pre-chirurgici, neuropatologici e con l'outcome***

*G. Didato<sup>1</sup>, F. Deleo<sup>1</sup>, I. Pappalardo<sup>1</sup>, G. Tringali<sup>2</sup>, R. Garbelli<sup>1</sup>, R. Spreafico<sup>1</sup>, C. Bruzzo<sup>1</sup>, A. Dominese<sup>1</sup>, M. de Curtis<sup>1</sup>, F. Villani<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, <sup>2</sup> U.O. Neurochirurgia III – Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

L'elettrocorticografia (ECoG) intraoperatoria in chirurgia dell'epilessia è in uso da molti anni, ma nonostante ciò non ne sono state ancora definite in modo univoco la reale utilità nell'ottimizzare la resezione chirurgica, e il suo effetto sull'outcome epilettologico post-chirurgico. Presentiamo la casistica dei pazienti sottoposti a ECoG intraoperatoria durante interventi di chirurgia dell'epilessia effettuati presso l'Istituto Neurologico Besta, con l'obiettivo di meglio definire le indicazioni dell'ECoG in chirurgia dell'epilessia attraverso una accurata comparazione fra i dati dello studio pre-chirurgico e neuropatologici e la valutazione dell'outcome epilettologico post-chirurgico.

Abbiamo raccolto i dati anatomo-elettro-clinici di una coorte di pazienti affetti da epilessia farmacoresistente sottoposti a ECoG fra il 2009 e il 2015. I dati ottenuti sono stati comparati con quelli dei pazienti operati ma non sottoposti a ECoG. La ECoG è stata eseguita adoperando grid multicontatto per registrare l'attività elettrica della superficie corticale esposta durante l'intervento o raggiungibile inserendo la grid al di sotto dei bordi dell'opercolo osseo. I dati ECoG sono stati comparati con i dati EEG intercritici e critici e neuroradiologici pre-chirurgici, con i dati neuropatologici e con l'outcome post-chirurgico.

Trentuno pazienti (24%) sono stati sottoposti a ECoG intraoperatoria fra il 2009 e il marzo 2015 su un totale di 129 operati per epilessia focale farmacoresistente nello stesso periodo. La localizzazione dell'epilessia era temporale in 16 pz, extratemporale in 15, la RM preoperatoria mostrava una lesione in 30 pz. Il motivo del ricorso alla ECoG era la presenza di dati neurofisiologici pre-chirurgici, intercritici e critici non invasivi, poco localizzatori rispetto alle alterazioni anatomiche osservate e/o la presenza di una lesione ritenuta verosimilmente meno circoscritta di quanto mostrato dall'imaging. Le informazioni fornite dalla ECoG hanno consentito di modificare il planning chirurgico in 18 su 31 pazienti, permettendo di realizzare resezioni più estese e "tailored" in accordo con i dati elettrocorticografici. Sono state considerate a tal fine attendibili le attività epilettiche ECoG perilesionali o anche a distanza dalla lesione, osservate prima e dopo la prima resezione. Sono state valutate non attendibili le attivazioni post-resezione non presenti prima della prima resezione. Le principali diagnosi istologiche riscontrate sono state malformazioni corticali focali (FCD I o II), tumori glioneuroni, sclerosi ippocampale con o senza FCD associata. Le aree corticali rimosse sulla base dell'ECoG, pur in assenza di lesione anatomica, si sono rivelate in alcuni casi prive di alterazioni istopatologiche definite, a parte aspecifica gliosi, soprattutto in pazienti con lunga durata di malattia. Riguardo l'outcome dei pazienti sottoposti a ECoG, i dati sono i seguenti: 80% in classe I, 64% in classe Ia, in confronto a 86.7% e 71% rispettivamente dei pazienti non sottoposti a ECoG.



### ***38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia***

I dati riportati confermano l'utilità della ECoG nella chirurgia delle epilessie lesionali temporali ed extratemporali. In presenza di dati pre-chirurgici poco localizzatori rispetto alla sede della lesione anatomica l'ECoG ha permesso di realizzare un "tailoring" della resezione chirurgica, altrimenti non possibile. Il riscontro dell'assenza di una alterazione istopatologica in alcune delle aree corticali rimosse sulla base dei dati ECoG suggerisce la possibile formazione di network epilettogeni perilesionali che sembrano correlare con una lunga durata di malattia. Il buon outcome post-chirurgico dei pazienti sottoposti a ECoG, seppur lievemente meno soddisfacente rispetto ai pazienti non sottoposti ECoG, conferma la maggior complessità dell'epilessia nel primo gruppo di pazienti e ribadisce il ruolo della ECoG nell'ottimizzare i risultati epilettologici post-chirurgici.



## ***Angiomi Cavernosi Cerebrali (ACC) ed Epilessia: descrizione di una casistica di 49 pazienti***

*M. Meneri, A. Covelli, P. Banfi*

*U.O. Neurologia e Stroke Unit- Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi- Universita' dell'Insubria - Varese*

Scopo dello Studio Descrivere una casistica di pazienti affetti da epilessia sintomatica di ACC con particolare attenzione al controllo delle crisi nel confronto fra trattamento con soli farmaci antiepilettici (FAE) e trattamento chirurgico.

Sono stati valutati retrospettivamente 49 pazienti (32 F, 17 M) di età compresa tra 20 e 84 anni (media 36,5), suddivisi in :un gruppo sottoposto ad intervento neurochirurgico (27/49) ed un gruppo trattato con soli FAE (22/49). L'efficacia del trattamento nei due gruppi è stata valutata in accordo con i criteri ILAE per la definizione di controllo delle crisi.

Il controllo completo delle crisi è stato raggiunto nell'85% dei casi nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico (23/27) : di questi il 26% (6/23) ha sospeso la terapia antiepilettica. Nel gruppo con trattamento conservativo il controllo delle crisi è stato raggiunto nel 72% dei casi (16/22) ed in nessun caso si è potuto sospendere la terapia antiepilettica; tale dato risulta statisticamente significativo  $p < 0.05$ . Nei pazienti chirurgici, il tempo medio intercorso tra la diagnosi e la lesionectomia è risultato di 0,5 anni nei casi in cui è stato possibile sospendere i FAE, di 2,9 anni nei casi con buon controllo delle crisi con FAE, di 10,7 anni nei casi con persistenza di crisi.

Nel nostro campione il trattamento chirurgico precoce si è associato ad un migliore controllo delle crisi e alla possibilità di sospendere la terapia antiepilettica.

### *Bibliografia*

- 1. Cerebral Cavemomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. Ferroli P., et al Neurological Sciences, 26: 390-394, 2006*
- 2. Cavernoma-relatd epilepsy: review and reccomandations for management – Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies Felix Rosenhow et al., Epilepsia 54(12)2025-2035, 2013*



*TMS ripetitiva nello stato epilettico non convulsivo refrattario: esperienza personale e prospettive future*

*F. Monti, L. Stragapede, G. Furlanis, L. Mantoan, G. Romano*

*Clinica Neurologica dell'Università, Azienda Ospedaliero Universitaria di Trieste*

L'uso della TMS ripetitiva per l'epilessia è stato descritto come potenziale terapia. In letteratura sono state pubblicati numerose esperienze personali e case reports con risultati diversi.

Descriviamo due casi di NCSE focale refrattario trattati con rTMS utilizzando diversi parametri di stimolo.

Abbiamo monitorato in tutti i due casi, in tutto il periodo di stimolazione, l'attività elettrica con registrazione EEG standard, in accordo con nostre precedenti esperienze di coregistrazione EEG / TMS.

Lo stimolo è stato applicato sul focus epilettico, identificato con la registrazione EEG. Abbiamo usato uno stimolo a frequenza di 0,5 o 1 Hz e al 70 o al 100% della soglia motoria, per un periodo totale di 20 minuti.

Nel primo caso la TMS ha improvvisamente ridotto il parossismo elettrico.

Nel secondo caso la TMS ha ridotto ma non abolito l'attività ictale.

Noi pensiamo che l'uso della rTMS in casi selezionati di stato epilettico refrattario, sia convulsivo che non convulsivo, può essere utile qualora le terapie convenzionali abbiano fallito.

Inoltre in questi casi è obbligatoria una coregistrazione EEG/TMS.

A nostro avviso ulteriori studi dovrebbero esaminare diversi parametri di stimolo rTMS nei pazienti con stato epilettico focale.



## Qualità della vita, sintomi psichiatrici e percezione dello stigma dopo chirurgia dell'epilessia

I. Pappalardo, R. Quintas, F. Deleo, G. Didato, F. Villani

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Milano, Italia

I pazienti con epilessia presentano limitazioni nella vita quotidiana per le crisi, ma anche a causa della discriminazione sociale e di comorbidità psicologiche/psichiatriche. Tali fenomeni contribuiscono a ridurre la qualità di vita (QoL). L'obiettivo di questo studio è confrontare i livelli di QoL, la presenza di sintomi psichiatrici e la percezione di stigma in due coorti di pazienti farmaco-resistenti, l'una sottoposta a chirurgia dell'epilessia (FRC), l'altra trattata farmacologicamente (FR).

Sono stati arruolati 106 pazienti, ai quali sono stati somministrati: QoL - Quality of Life in Epilepsy-31items Questionare – QOLIE-31, Symptom Checklist-90 – SCL90, modified Epilepsy Stigma Scale, e sono stati considerati i principali dati clinici e demografici. Valutabili i questionari relativi a 99 soggetti: 54 FR; 45 FRC. 55 femmine; età media 36 anni, livello medio d'istruzione 12 anni.

Bassi livelli di QoL sono stati trovati nel gruppo FR (media:48,9;  $p=0,14$ ), in specifici domini (*seizures worry, emotional aspects, overall QoL*). Il gruppo FRC, invece, ha mostrato più alti livelli di QoL (media: 63,1;  $p=0,14$ ). I maggiori sintomi psichiatrici riportati da entrambi i gruppi, senza differenze significative, sono risultati correlati al disturbo ossessivo-compulsivo. Anche la percezione dello stigma è risultata comparabile nei due gruppi.

I pazienti con epilessia FRC presentano livelli di QoL significativamente più alti rispetto ai pazienti FR, senza significative differenze riguardo alla prevalenza di sintomi psichiatrici e alla percezione di stigma. Il trattamento chirurgico dell'epilessia ha pertanto un effetto positivo a lungo termine sulla QoL. Lo studio di tali aspetti completa la valutazione epilettologica nella definizione degli outcome post-chirurgici.



## *Epilessia, terapia chirurgica e apprendimento di nuove informazioni*

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

*Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia Applicata. IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

L'Epilessia del Lobo Temporale (ELT) è la forma più comune di epilessia farmaco-resistente e causa frequente di deficit di memoria e apprendimento. Questo studio valuta la capacità di apprendere nuove informazioni in pazienti con ELT sottoposti a neurochirurgia del lobo temporale.

84 pazienti con ELT (41 destra, 43 sinistra) e 26 soggetti sani sono valutati mediante un test di apprendimento di una lista di parole (Verbal Selective Reminding) prima dell'operazione, a sei mesi e a due anni dopo l'intervento.

I pazienti con ELT sinistra mostrano deficit di apprendimento prima dell'intervento ed ulteriore calo nei sei mesi successivi. A due anni dall'intervento, risultano significativamente migliorati con una differenza non più significativa rispetto ai controlli. I pazienti con ELT destra mostrano minori difficoltà all'esame preoperatorio e progressivo miglioramento dai primi mesi dopo l'intervento.

I risultati suggeriscono che, nonostante il calo postoperatorio, i pazienti con ELT sinistra possono recuperare la capacità di apprendere negli anni successivi all'intervento. L'apprendimento di nuove informazioni, importante per molte attività, implica la creazione di strategie. Questi pazienti sembrano recuperare la capacità di elaborare nuovi e diversificati percorsi di codificazione e registrazione, verosimilmente facilitati da processi di plasticità neuronale.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*“Neurofisiologia /  
Neuroimmagini”*



## *Approccio multimodale per l'individuazione di stimoli visivi epilettogeni nei pazienti con Foto-Pattern-sensibilità*

*F.R. Danti, M. Matricardi, S. Panunzi, A. Mittica, S. Riezzo, M. Brinciotti*

*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile – Sapienza Università di Roma*

Molti stimoli visivi presenti nell'ambiente oltre a quelli più noti e studiati (TV, PC, videogiochi) rappresentano un fattore di rischio di Crisi Riflesse (CR) nei soggetti Foto-Pattern-sensibili. Abbiamo inteso studiare una metodologia multimodale di raccolta e categorizzazione di tutti gli stimoli visivi ambientali epilettogeni.

Abbiamo studiato gli stimoli visivi ambientali in 66 pz (35 F, 31 M; età media  $14,5 \pm 6$  anni) con CR da stimoli visivi (16 Epilessie Riflesse, 50 Epilessie con CR), con Foto- (F) e Pattern-sensibilità (P) accertate con Video-EEG (51 F+P, 12 P, 3 F) con approccio multimodale: a) Intervista *face-to-face* a genitori e pz; b) Questionario specifico su abitudini di vita e contesto ambientale; c) Fotografie effettuate dai pz degli stimoli scatenanti; d) EEG dinamico-24h. Gli stimoli sono stati catalogati per tipo, analizzandone concordanza, estensione, specificità e distribuzione ambientale prevalente (esterno, casa, scuola) in base alla foto-pattern-sensibilità.

Tra gli stimoli ambientali comunemente noti, 60 pz erano sensibili alla TV, 53 alla Luce, 27 al PC, 21 ai Videogiochi. Sono stati evidenziati più di 100 differenti stimoli meno comuni, di cui i più frequenti erano: fissazione di quaderni, libri, lavagne (27), pareti, pavimenti, scale, palazzi con pattern geometrici (13), stampe, quadri, disegni geometrici (12), stoffe, vestiti, arredi, stoviglie (10). La modalità multimodale ha fornito: 1) conferma del tipo di stimolo (TV 57%, PC 33%, VG 33%, materiale scritto 21%); 2) ha fornito informazioni per stimoli ambientali meno comuni (da 5 a oltre 10 stimoli diversi per paziente in 15 casi; da 3 a 5 stimoli diversi per paziente in 23); 3) ha permesso di categorizzare gli stimoli in: a) ambiente domestico: oggetti di uso quotidiano, materiale ludico, arredi e elementi architettonici; b) scuola: materiale didattico, elementi architettonici e di illuminazione; c) ambiente esterno: elementi naturali, elementi architettonici e di illuminazione naturale e artificiale, strutturali, grafica pubblicitaria.

L'approccio multimodale consente di definire la specificità e l'estensione degli stimoli sensibili e di individuare i fattori di rischio ambientale specifici per ciascun paziente.



## *fMRI Resting State Functional Connectivity in pazienti affetti da Epilessia Frontale Notturna (EFN)*

*L. Ferri<sup>1,2</sup>, S. Evangelisti<sup>2,3</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, C. Tonon<sup>2,3</sup>, G. Rizzo<sup>2,3</sup>, L.L. Gramegna<sup>2,3</sup>, C. Testa<sup>2,3</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, R. Lodi<sup>2,3</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuro Motorie (DiBiNeM), Università di Bologna*

<sup>3</sup>*Unità di Risonanza Magnetica Funzionale, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuro Motorie (DiBiNeM), Università di Bologna*

Valutare le differenze di connettività cerebrale in pazienti affetti da EFN utilizzando fMRI Resting State Functional Connectivity

Abbiamo arruolato pazienti con EFN afferenti ai Centri Epilessia e dei Disturbi del Sonno del nostro Dipartimento e un gruppo di controlli sani appaiati per età e per sesso. Ogni soggetto è stato sottoposto ad uno studio di risonanza magnetica funzionale, che comprendesse una sequenza strutturale pesata in T1 e due sequenze di resting state fMRI. L'analisi dei dati ha utilizzato un ICA probabilistica che ha permesso di generare delle mappe di resting-state network (RSN) per ogni singolo soggetto. Si sono infine confrontate, in un'analisi di gruppo, le differenze di connettività funzionale tra paziente e soggetti sani.

Il gruppo di 13 pazienti in condizione di riposo, rispetto ai controlli, mostrava bilateralmente una connettività funzionale maggiore sia in aree corticali che sotto-corticali. In particolare i precunei, i lobi parietali superiori, le aree supplementari motorie, i giri post-centrali, i giri pre-centrali e i talami dimostravano una maggiore connettività.

Il nostro studio mostra un aumento di connettività funzionale, nei soggetti con EFN rispetto ai controlli, tra il talamo e aree motorie corticali. Questi dati possono contribuire a spiegare la fisiopatologia dell'EFN.



***Ruolo della microstruttura del sonno nel guadagno diagnostico dell'EEG dopo deprivazione di sonno rispetto al sonno fisiologico in pazienti con epilessia del lobo temporale***

*M. Guida, L. Carnicelli, M. Maestri, L. Caciagli, C. Pizzanelli, E. Bonanni, U. Bonuccelli, F.S. Giorgi*

*Affiliazioni: Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa*

La deprivazione di sonno (SD) aumenta il potere diagnostico dell'EEG in epilessia. L'instabilità del sonno e le alterazioni della sua microstruttura dopo SD, rispetto al sonno fisiologico, potrebbero giocare un ruolo fondamentale in tale fenomeno.

Abbiamo valutato le modificazioni di macro- e microstruttura (*cyclic alternating patterns*-CAP), la variazione dello *spike index* (SI) e la distribuzione delle anomalie in corso di SD in pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE).

Tredici soggetti con TLE sono stati sottoposti a polisonnografia notturna e SD-EEG. Sugli EEG è stata eseguita l'analisi di macro- e microstruttura del sonno (CAP-*rate* ed analisi specifiche in CAP e NCAP), calcolo dello SI e distribuzione delle anomalie nel primo ciclo di sonno REM/NREM.

In SD-EEG risulta ridotta la percentuale di sonno REM e aumentato lo SI rispetto al sonno fisiologico. Inoltre, vi è un aumento dell'instabilità del sonno e del CAP-*rate*, prevalentemente correlato ad un incremento delle fasi CAP-A1. Le anomalie in sonno risultano associate alle fasi CAP-A1/A2 nel 60% dei casi.

SD incrementa l'instabilità del sonno e in particolare le fasi CAP-A1. Ciò sembra giocare un ruolo fondamentale nell'attivazione EEG da SD nella TLE, essendo le anomalie più frequenti in CAP-A1/A2.



## Alterazioni della sostanza bianca: un biomarker di farmacoresistenza nell'Epilessia del Lobo Temporale

L. Mumoli<sup>1</sup>, A. Cherubini<sup>2</sup>, G. Borzì<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>, A. Gambardella<sup>1,2</sup>, A. Labate<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Neurologia, Università Magna Græcia, Catanzaro

<sup>2</sup> Istituto di Bioimmagini Molecolari e Fisiologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBFM-CNR), Viale Europa, Germaneto (CZ)

Il DTI è una tecnica che misura il danno della sostanza bianca<sup>1</sup>. Poiché il suo ruolo nell'Epilessia temporale mesiale benigna (bETM) non è stato investigato<sup>2</sup> in questo studio ci proponiamo di indagarlo.

48 pazienti bETM età media 42,8 + 13,5 anni; 38 rETM (refrattari) età media 41,7 + 14,1 anni e 54 controlli. La diagnosi è stata fatta in base alle caratteristiche elettro-cliniche. I soggetti sono stati sottoposti a RM a 3 Tesla GE (T1; DTI; FLAIR; T2 e IR). Post-processing: FSL e Matlab.

Differenze significative erano: sesso (bETM 34 femmine, rETM 15 femmine;  $p = 0.003$ ), durata di epilessia (bETM 14,3 ± 11,1 anni, rETM 21,8 ± 13,2 anni;  $p = 0.003$ ). 9 bMTLE + SI (18,7%) 19 rETM +SI (50%) ( $p > 0.000$ ).

La diffusività media (DM) e la Anisotropia Frazionata (AF) della sostanza bianca temporale erano significativamente differenti e nei gruppi senza SI (39 bETM ;19 rETM) ma uguale durata di malattia, risultava significativamente molto ridotta solo la AF nei rETM.

Il nostro lavoro dimostra una riduzione della AF esclusivamente nei pazienti con rETM. Tale parametro potrebbe essere considerato un importante biomarcatore di refrattarietà.

### Bibliografia

1. Carlesimo GA, Cherubini A, Caltagirone G, Spalletta G. Hippocampal mean diffusivity and memory in healthy elderly individuals: a cross-sectional study. *Neurology*. 2010 Jan 19;74:194-200
2. Labate A, Gambardella A, Andermann E, Aguglia U, et al. Benign Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 2011; 7:237-40.



***Epilessia focale farmacoresistente e asistolia critica: risoluzione dopo intervento chirurgico per epilessia in due casi***

*S. Negrin, S. Francione, E. Osanni, S. Perin, G. Randazzo, V. Sarcona, P. Bonanni*

*UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica – IRCCS E. Medea, Conegliano (TV)*

Alterazioni del ritmo cardiaco possono associarsi a crisi focali. Sono tachicardia (prevalenza 80%) e bradicardia (prevalenza <5%), fino all'asistolia, che comporta alterazioni della pressione arteriosa, e viene considerata un evento raro (prevalenza 0,3%). Sono riportati casi di asistolia critica seguita da una sincope convulsiva che mima una secondaria generalizzazione. In questi casi si pone immediatamente il problema se impiantare un pace maker cardiaco, anche con l'intento di ridurre il rischio di morte improvvisa. Scopo di questo lavoro è di descrivere 2 pazienti con epilessia focale farmacoresistente che hanno presentato completa risoluzione sia delle crisi che delle sincopi convulsive dopo trattamento chirurgico per l'epilessia.

Entrambi le pazienti sono stati valutate con iter prechirurgico per epilessia (monitoraggio VEEG prolungato, SEEG in un paziente, valutazione neuropsicologica, MRI).

Sono stati registrati numerosi episodi critici durante i quali sono state registrate modificazioni ictali della frequenza cardiaca, nella maggioranza dei casi bradicardie e, in due occasioni, asistolie seguita da sincopi convulsive. In considerazione delle correlazioni anatomolettrocliniche le pazienti sono state rapidamente avviate all'intervento chirurgico con risoluzione completa (8 anni di follow-up).

L'asistolia critica è un evento raro, ma importante da riconoscere per la gravità delle possibili conseguenze (SUDEP). Se indicato, il trattamento chirurgico è risolutivo.



*38° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*“Terapia  
farmacologica”*



## *Dieta Chetogenica a Pavia: 20 anni di esperienza*

*C. Baldassari, S. Donetti Dontin, V. De Giorgis, L. Pasca, S. Masnada, G. Randazzo, E. Salmin, G. Papalia, M. Fasce, M. Tumminelli, P. Veggiotti*

*Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

La Dieta Chetogenica è un trattamento non-farmacologico basato sull'effetto antiepilettogeno della chetosi indotta da tale regime alimentare, noto da tempo come trattamento dell'epilessia farmaco-resistente e recentemente validato come trattamento eziologico nella sindrome da deficit del trasportatore di glucosio tipo 1 (GLUT-1 DS).

L'obiettivo del nostro studio retrospettivo è la valutazione di efficacia e tollerabilità della dieta chetogenica in 64 pazienti pediatriche affette da epilessia farmaco-resistente non GLUT-1 DS, afferiti al nostro centro dal 1994 ad oggi.

Sono stati raccolti, ai fini dell'analisi retrospettiva, dati relativi a diagnosi eziologica ed epilettologica del paziente, tipo di crisi e loro frequenza, obiettività neurologica, livello cognitivo, tracciato EEG, trattamento farmacologico e sono state registrate le modifiche di tali dati in controlli successivi, considerando inoltre le cause di un'eventuale sospensione della stessa.

Verranno discussi i risultati di tale studio in merito all'efficacia della dieta considerata come riduzione della frequenza critica e/o della precedente terapia antiepilettica in relazione all'anamnesi epilettologica del paziente. Verranno inoltre descritti tollerabilità della dieta ed i più frequenti effetti collaterali della stessa.

I nostri dati confermano l'efficacia della dieta chetogenica nella nostra ampia casistica di pazienti, risultando quindi una valida opzione terapeutica nell'epilessia farmaco-resistente.



***Mioclono multifocale sottocorticale da sovradosaggio di Lamotrigina***

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

*Dipartimento di Neurologia, Università Campus Bio-Medico, Roma*

Descriviamo un caso di mioclono multifocale sottocorticale da possibile sovradosaggio di Lamotrigina somministrata in associazione ad Acido Valproico, in paziente con epilessia del lobo temporale farmaco-resistente.

Paziente di 26 anni, affetto da epilessia del lobo temporale non associata a sclerosi mesiale, esordita all'età di 11 anni, con crisi parziali complesse con sporadiche secondarie generalizzazioni. Il paziente è stato sottoposto a monoterapia con Acido Valproico (1000 mg/die) e all'età di 17 anni è stata introdotta Lamotrigina 400 mg/die in add-on. Al momento della visita presso il nostro centro (Aprile 2014) il paziente riferiva crisi parziali complesse con automatismi vocali e gestuali con frequenza plurimensile. L'accompagnatrice riferisce di aver osservato, al termine di una crisi del paziente, in fase di addormentamento, movimenti a 'scatto' molto importanti a carico degli arti superiori.

Il paziente viene pertanto sottoposto a Video-EEG mostrante anomalie epilettiformi intercritiche sulle regioni fronto-temporali di sinistra e in sonno frequenti mioclonie, asincrone, prevalenti agli arti superiori (dx>sn), in assenza di chiaro correlato corticale. Gli esami hanno documentato elevati livelli plasmatici di lamotrigina (12,6 microg/mL). E' stata quindi ridotta terapia con Lamictal a 300 mg/die, con completa scomparsa delle mioclonie.



## *La lacosamide nel trattamento dell'epilessia del lobo temporale mesiale con sclerosi dell'ippocampo*

G. Borzì<sup>1</sup>, L. Mumoli<sup>2</sup>, M. Pantusa<sup>1</sup>, S. Cavalli<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1,2</sup>, A. Gambardella<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Neurologia, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

<sup>2</sup>Istituto di bioimaging molecolare e fisiologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBFM-CNR), Catanzaro

L'epilessia mesiale del lobo temporale (EMLT) con sclerosi dell'ippocampo (SI) è usualmente farmacoresistente, ma vi sono evidenze di farmacosenibilità. Riportiamo la nostra esperienza con lacosamide nell'EMLT.

13 pazienti (5F) con EMLT e SI hanno ricevuto lacosamide in add-on. In 12/13 pazienti la SI era unilaterale, in uno bilaterale. Al follow-up di 10-24 mesi, sono stati analizzati efficacia e eventi avversi.

Una storia familiare di convulsioni febbrili o epilessia era presente in 5/13 (53%) pazienti, tre avevano una storia personale di convulsioni febbrili (23%). L'età media d'esordio era 20.4±17.0 anni, con una durata media di 23.4±17.0 anni. La posologia media di lacosamide era 358.3±66.0 mg (1 pt. 200 mg, 4 pt. 300 mg and 8 pt. 400 mg). Al follow-up, 6/13 (46,2%) rimanevano liberi da crisi, 4/13 (30,8%) raggiungevano una riduzione delle crisi ≥ del 50 %. In 4 dei 6 pazienti liberi da crisi, la successiva monoterapia con lacosamide era efficace nei seguenti 12 mesi. Un paziente presentava un evento avverso (confusione), che non rendeva necessaria la sospensione.

La lacosamide (sia in mono sia in politerapia) può essere utile nel controllo delle crisi epilettiche dei pazienti con EMLT, anche se associata a SI.

### *Bibliografia:*

1. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-origins and imaging. *Epilepsia*. 2012 Sep; 53 Suppl 4:19-33.
2. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, Bonet M, Santafé C. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: Results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy & Behavior* 23 2012 298–304.
3. Villanueva V, López FJ, Serratos JM, González-Giraldez B, Campos D, Molins A, Rodriguez Uranga J, Mauri JA, Salas-Puig J, Toledo M, Sánchez-Alvarez JC, Moreno A, Serrano-Castro PJ, Saiz-Diaz RA, González de la Aleja J, de la Peña P, Asensio M. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy & Behavior* 29 2013 349–356.



***Midazolam per via non-endovenosa versus diazepam per via endovenosa o rettale nel trattamento dello stato di male epilettico (stadio I): una revisione sistematica della letteratura con metanalisi***

*F. Brigo<sup>1,2</sup>, H. Ausserer<sup>2</sup>, F. Tezzon<sup>2</sup>, E. Trinka<sup>3,4,5</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Scienze Neurologiche e del Movimento. Università degli Studi di Verona*

<sup>2</sup> *Divisione di Neurologia, Ospedale Franz Tappeiner, Merano*

<sup>3</sup> *Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria*

<sup>4</sup> *Centre for Cognitive Neuroscience Salzburg, Austria*

<sup>5</sup> *Department of Public Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall.i.T., Austria*

Determinare se il midazolam (MDZ) per via non-endovenosa (non-IV) sia efficace e tollerato quanto il diazepam (DZP) per via endovenosa (IV) o rettale (R) nella cessazione dello stato di male (SM) in stadio I.

Ricerca sistematica della letteratura per individuare studi randomizzati controllati di comparazione tra non-IV MDZ e DZP (R o IV) impiegati nello SM, stadio I. Mantel-Haenszel metanalisi dei seguenti outcomes: cessazione delle crisi entro 15 minuti dalla somministrazione; effetti avversi; intervallo tra arrivo in ospedale e somministrazione / cessazione delle crisi.

Inclusi 19 studi con 1933 crisi in 1602 pazienti (1573 pazienti  $\leq 16$  anni). Non differenze tra non-IV MDZ e DZP (IV o R) nella cessazione dello SM (RR: 1.03; 95%IC: 0.98, 1.08) e in effetti avversi (RR: 0.87; 95%IC: 0.50, 1.50). Intervallo tra arrivo e somministrazione del farmaco / cessazione delle crisi inferiore con non-IV MDZ (rispettivamente: MD -3.56 minuti; 95%CI -5.00, -2.11; MD -3.67 minuti; 95%CI -5.98, -1.36).

Non-IV MDZ sembra essere di pari efficacia e tollerabilità rispetto al DZP nel controllo dello SM. L'intervallo tra arrivo e somministrazione del farmaco / cessazione delle crisi è minore con non-IV MDZ; ciò non comporta necessariamente un maggior controllo dello SM.



## *Lacosamide in monoterapia in adolescente con epilessia frontale e malformazione di chiari I*

*V. De Clemente, I. Contaldo, M. Quintiliani, G. Leo, G. Ferrantini, E. Musto, G. Olivieri, E. Albamonte, M.C. Stefanini, D. Battaglia*

*Neuropsichiatria Infantile - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Lacosamide è un farmaco approvato dalla FDA nel 2008 come add-on nei pazienti con epilessia focale di età uguale o superiore ai 16 anni. Descriviamo il caso di una paziente di 15 anni con crisi a semeiologia frontale.

Anamnesi familiare e personale muta. Dai 13 anni in sonno episodi di breve durata caratterizzati da automatismi motori (sbatte le mani sul tavolo e sul divano), cianosi periorale, dispnea ed espressione di paura interpretati inizialmente come parasonnie. Per l'intensificarsi degli episodi giunge al nostro servizio all'età di 15,5 anni esame neurologico normale, l'EEG intercritico in sonno evidenziava sporadiche onde aguzze frontali, video-EEG critico documentava crisi ad esordio frontale. La RMN encefalo documentava malformazione di chiari I. Indagini genetiche in corso. Intrapresa terapia con Carbamazepina a basse dosi, interrotta dopo circa tre settimane per comparsa di rush. Dopo valutazione allergologica inizia monoterapia con Lacosamide 100 mg/die con titolazione in 3 settimane fino a 400 mg/die con totale controllo delle crisi e senza effetti collaterali. Durata follow-up: 12 mesi.

Il caso presentato suggerisce il possibile uso di Lacosamide anche in monoterapia nei casi di epilessia frontale anche per età inferiori ai 16 anni.



## *Encefalopatia indotta da Levetiracetam in associazione a Etosuccimide in giovane donna con funzionalità renale normale*

*E. Fallica<sup>1</sup>, M. Padroni<sup>2</sup>, L. Piccolo<sup>2</sup>, C. Monetti<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *UO di Neurologia - Dipartimento di Neuroscienze-Riabilitazione AOU "Arcispedale S. Anna"*

<sup>2</sup> *UO Clinica Neurologica - Dipartimento di Neuroscienze-Riabilitazione AOU "Arcispedale S. Anna"*

LEV è un FAE, generalmente ben tollerato, efficace nelle crisi generalizzate e focali, ha eliminazione renale senza metabolismo epatico.

Quadri di encefalopatia da LEV sono raramente riportati in letteratura.

Descriviamo un caso di encefalopatia da LEV in donna caucasica con funzionalità renale normale.

Donna di 36 aa trattata dall'infanzia in altra con etosuccimide sede per Piccolo Male. A 14 anni crisi generalizzate convulsive morfeiche resistenti all'ac.valproico, responsive alla carbamazepina add-on. Assenze catameniali fino a settembre'14 quando, in periodo di stress, ha nuova crisi convulsiva; CBZ rapidamente sostituita con PB. ETM invariato.

Il 29.10 ricovero c/o la nostra UO per crisi convulsive ricorrenti. PB sostituito con LEV a 1500 mg/die portato a 2000 per persistenza di crisi. Nonostante controllo crisi convulsive, durante la degenza presenta rallentamento ideomotorio associato a onde trifasiche e rallentamento EEGrafici.

RM encefalo ed esami ematochimici nella norma.

La sospensione di LEV e ripristino CBZ induce miglioramento clinico ed EEGrafico.

Casi di encefalopatia indotta da LEV sono segnalati prevalentemente in pazienti asiatici. Il rischio aumenta in presenza di alterata funzionalità renale e nella polifarmacoterapia. Anche nei giovani con funzionalità renale normale occorre considerare la possibilità di una encefalopatia da Levetiracetam.



***La monoterapia con lacosamide migliora i sintomi neuropsichiatrici negli anziani affetti da epilessia parziale: studio pilota***

*C. Liguori, A. Romigi, F. Placidi, N.B. Mercuri, F. Cum, M.G. Marciani, F. Izzi*

*UOC Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

Lacosamide (LCM), approvata come terapia aggiuntiva nelle crisi focali, si è recentemente dimostrata sicura ed efficace anche come monoterapia da conversione. Considerando che è stato osservato che LCM migliora i sintomi ansioso-depressivi nei pazienti epilettici e che la depressione è il sintomo neuropsichiatrico più comune negli anziani, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia di LCM in monoterapia in una popolazione di pazienti anziani monitorandone gli effetti sui sintomi neuropsichiatrici, inclusa la depressione.

Abbiamo reclutato una popolazione di pazienti anziani (età > 65 anni) affetti da epilessia focale con o senza generalizzazione per i quali era stata programmata una monoterapia da conversione con LCM. Oltre a valutare la risposta clinica di LCM mediante diario delle crisi, sono state somministrate la Geriatric Depression Scale (GDS) ed il Neuropsychiatric Inventory (NPI) all'inizio del trattamento e dopo 3 mesi di terapia stabile con LCM.

Abbiamo reclutato 11 pazienti in monoterapia da conversione con LCM a dosaggio stabile compreso tra 200 e 400 mg/die. Dieci pazienti hanno terminato lo studio in quanto 1 paziente è uscito dallo studio per problemi di tollerabilità (vertigini e nausea). La LCM non solo si è dimostrata efficace in tutto il campione (riduzione delle crisi > 50%) ma inoltre ha determinato una significativa riduzione dei punteggi medi di entrambe le scale somministrate (GDS,  $13.8 \pm 6.83$  vs  $11.4 \pm 6.38$ ,  $p < 0.05$ ; NPI  $17.5 \pm 10.07$  vs  $14.5 \pm 9.16$ ,  $p < 0.05$ ) dopo 3 mesi di terapia stabile.

Il nostro studio pilota dimostra che LCM in monoterapia da conversione non solo è efficace nel controllare le crisi nei pazienti anziani affetti da epilessia focale ma è in grado di migliorare significativamente i sintomi neuropsichiatrici, in particolare la depressione, frequentemente presente in comorbidità in questa categoria di pazienti.



***Studio clinico pilota per valutare l'efficacia e la tollerabilità di Alfatattoalbumina nelle epilessie farmaco-resistenti dell'età evolutiva***

*M.F. Mallamaci<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, M.G. Baglietto<sup>1</sup>, P. Mainardi<sup>2</sup>, C. Minetti<sup>1</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

*<sup>2</sup> DINOGMI, Università di Genova*

Alfatattoalbumina (ALAC), proteina del colostro ricca in triptofano, ha effetti anticonvulsivi in modelli murini; studi preliminari su pazienti con epilessia farmaco-resistente (DRE) ne dimostrano effetto anticonvulsivo e di miglioramento della qualità del sonno e dell'umore.

Dimostrare tollerabilità, effetto anticonvulsivo e di miglioramento della qualità del sonno di ALAC in pazienti pediatrici con DRE.

Trattasi di trial clinico proof-of-concept, cross-over, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato vs placebo su pazienti affetti da DRE con dosaggi degli AED stabili da 30 giorni all'arruolamento. Per la valutazione utilizzati: variabili di sicurezza clinica, dati di impressione globale di cambiamento, diario frequenza crisi e Pittsburg Sleep Quality Index. Pazienti valutati all'arruolamento (t0), a t1 (8° settimana) e a t2 (16° settimana).

20 pazienti arruolati, 19 hanno completato lo studio. Nessuno ha riscontrato eventi avversi. L'effetto anticonvulsivo di ALAC vs placebo non è significativo ( $p > 0.5$ ). In 11 pazienti si è ridotta la frequenza delle crisi ( $>50\%$ ) e in tutti è migliorata la qualità del sonno.

ALAC ha dimostrato ottima tollerabilità ed effetto positivo sulla qualità del sonno. Date le limitazioni del trial (basso numero di pazienti, breve durata) sono indispensabili ulteriori studi per verificarne l'efficacia anticonvulsiva.



## *Analisi in vitro degli effetti citotossici di Brivaracetam e Lacosamide in cellule di glioblastoma umano*

*M. Maschio<sup>1</sup>, A. Rizzo<sup>2</sup>, V. Girgenti<sup>2</sup>, C. Vasco<sup>2</sup>, F. Zucchetti<sup>2</sup>, C. Calatozzolo<sup>2</sup>, A. Salmaggi<sup>3</sup>, G. Blandino<sup>4</sup>, S. Donzelli<sup>4</sup>, E. Ciusani<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma – Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, Area di Supporto alla Persona*

*<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano - Laboratorio di Patologia Clinica e Genetica Medica*

*<sup>3</sup>Ospedale Manzoni, Lecco – Neurologia - Stroke Unit*

*<sup>4</sup>Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma – Unità di Oncogenomica Traslazionale*

L'epilessia è un sintomo frequente nei pazienti affetti da glioma. Per alcuni antiepilettici sono documentati effetti citotossici. Abbiamo valutato in vitro possibile effetto citotossico di Brivaracetam (BRV) e Lacosamide (LCM) su linee cellulari di glioblastoma umano.

La citotossicità in vitro è stata testata sulle linee cellulari A172 e U87MG mediante test di proliferazione cellulare.

L'espressione di MRPs è stata valutata prima e dopo esposizione a concentrazioni sub-citotossiche dei due farmaci, valutando inoltre la loro modulazione su cellule endoteliali di vena ombelicale umana (HUVEC). Per verificare se l'effetto anti-proliferativo era mediato dalla regolazione nell'espressione di microRNA, abbiamo eseguito un profilo di espressione microRNA .

I risultati mostrano effetto citotossico dose-dipendente di BRV e LCM sulla linea cellulare U87, che non sembra correlato all'apoptosi. L'esposizione delle due linee cellulari a BRV e LCM alla IC<sub>20</sub> non contribuisce alla modulazione di MRP1, MRP3, MRP5, GST $\pi$  e P-Gp. Risultati simili ottenuti anche su HUVEC.

L'esposizione di U87 a BRV e LCM modulato microRNA coinvolti nel controllo della crescita delle cellule tumorali, come miR-107 e miR-195.

I nostri dati suggeriscono che BRV e LCM hanno un potenziale effetto citotossico sulle cellule di glioma umano in vitro, e possono avere un possibile effetto sinergico in combinazione con chemioterapici.



***PROMETEO : Analisi preliminare ad interim di uno studio osservazionale prospettico per valutare l'effetto dell'introduzione di un differente farmaco antiepilettico (FAE) in pazienti con epilessia focale rispondenti ai criteri di farmaco-resistenza ILAE 2010***

*O. Mecarelli<sup>1</sup>, R. Michelucci<sup>2</sup>, B. Ferrò<sup>3</sup>, E. Perucca<sup>4</sup> per conto dello study group Prometeo SP0992*

*<sup>1</sup> Dipartimento Neurologia e Psichiatria - Centro per l'Epilessia Unità di Neurofisiopatologia, Sapienza Università di Roma*

*<sup>2</sup> IRCCS-Istituto Scienze Neurologiche di Bologna, Unità di Neurologia, Bellaria Hospital, Bologna*

*<sup>3</sup> UCB Pharma, Milan*

*<sup>4</sup> Clinical Pharmacology Unit, Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia*

PROMETEO è uno studio osservazionale prospettico che valuta l'effetto del trattamento in adulti con epilessia focale farmaco-resistente secondo ILAE recente (*Epilepsia 2010;51:1069-77*).

Pazienti consecutivi farmaco-resistenti con epilessia focale sono stati valutati per 18 mesi dopo introduzione di un altro FAE. Un Expert-panel esterno ha determinato l'appropriatezza dell'applicazione dei criteri di valutazione/farmaco-resistenza. L'analisi ad interim FAS (Full Analysis Set) si basa sulle valutazioni dello sperimentatore.

1063 pazienti, reclutati in 45 centri italiani, hanno ricevuto un FAE aggiuntivo. L'età media era 44.4 (SD 14.25) anni, la durata media dell'epilessia 23.1 (SD 15.2) anni, la frequenza mensile mediana delle crisi al basale 5.0 (range 0-220.0) e il numero mediano di FAE precedenti 5 (range 0-33). 874 (82.2%) pazienti hanno completato 18 mesi di follow up. Dei 1043 pazienti FAS classificati in base ai criteri ILAE, 91 (8.7%) erano liberi da crisi, 639 (61.3%) avevano fallito il trattamento, 313 (30.0%) risultavano indeterminati.

Questa analisi preliminare conferma che la maggior parte dei pazienti rimane farmaco-resistente dopo l'introduzione di un altro FAE. Tuttavia, almeno 1/10 ha ottenuto la libertà dalle crisi. Un'ulteriore follow up dopo validazione dei risultati potrà meglio definire le caratteristiche prognostiche di questa popolazione.

*Sponsor-UCB Pharma*



## *Fattori psicologici nella sospensione di barbexaclone*

*D. Medici, C. Cagnetti, S. Lattanzi, C. Petrelli, A. Pulcini, C. Frattesi, N. Foschi, L. Provinciali*

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

Il barbexaclone è un sale di fenobarbital e propilesedrina. La propilesedrina, con la sua attività  $\alpha$ -adrenergica e capacità di inibire il reuptake di noradrenalina e dopamina, rende il barbexaclone più tollerabile del fenobarbital riducendone gli effetti sedativi. Lo scopo dello studio era valutare l'effetto della sospensione del barbexaclone dopo il ritiro dal commercio.

Sono stati raccolti dati demografici e clinici relativi a comorbidità psichiatrica e frequenza delle crisi dei pazienti in trattamento da almeno un anno con barbexaclone al momento del suo ritiro dal commercio. Dopo almeno un anno dalla variazione terapeutica, sono stati valutati la frequenza delle crisi, la presenza di effetti collaterali e la propensione a riassumere barbexaclone misurato attraverso la Visual Analogue Scale (VAS).

In seguito alla sospensione di barbexaclone, l'effetto collaterale più frequentemente lamentato è stata una eccessiva sonnolenza diurna. La variazione della frequenza delle crisi in seguito alla variazione terapeutica non è risultata statisticamente significativa. Anche a distanza di anni, per la maggior parte dei pazienti, persiste il desiderio di tornare a riassumere barbexaclone.

La propensione a ripristinare la terapia con barbexaclone correla con fattori psicologici piuttosto che con il controllo delle crisi.



## Farmaco-utilizzazione dei medicinali equivalenti antiepilettici nella regione Emilia Romagna e nella provincia di Ferrara

C. Monetti<sup>2</sup>, S. Bianchi<sup>1</sup>, C. Palladino<sup>1</sup>, V. Govoni<sup>3</sup>, E. Cesnik<sup>3</sup>, E. Fallica<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O. Farmacia Ospedaliera, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

<sup>2</sup> U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze- Riabilitazione Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

<sup>3</sup> U.O. Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze- Riabilitazione, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Con la genericazione dei FAE, TPM e LEV, AIFA (2012) raccomanda che:

- nei pazienti naïve la prima prescrizione avvenga con FAE-equivalenti (eFAE) garantendo risparmio al SSN, con pari efficacia e sicurezza;
- sia indicata la non sostituibilità dei brand e/o dei eFAE nei primi mesi di trattamento e nei pazienti seizures-free;
- la differenza di prezzo tra FAE-brand ed equivalenti non sia a carico del paziente. In Emilia Romagna (RER) TPM e LEV-originatori, quando non sostituibili, sono erogati dalle farmacie convenzionate (distribuzione per conto) cosicché il costo del farmaco ricada sul SSN.

Per gli altri FAE la normativa consente la sostituibilità senza limitazione.

Abbiamo pertanto verificato l'utilizzo di eFAE nella provincia di Ferrara confrontandolo con le altre realtà della RER.

Abbiamo analizzato le prescrizioni nel periodo gennaio–novembre 2014, utilizzando come unità di misura le DDD/10.000abitanti-pesati/die.

Dati relativi alle modalità prescrittive:

<b>FERRARA</b>	<b>RER</b>
-eCBZ 9%→brand 91%	8%→92%
-eVPA 15%→85%brand	100%brand
-eLTG 12%→88%brand	25%→75%
-eTPM 26%→74%brand	39%→61%
-eLEV 22%→78%brand	23%→77%

I dati regionali indicano un maggiore utilizzo di eLEV ed eTPM rispetto agli altri eFAE, di cui si preferiscono gli originatori.

Le lievi differenze osservate tra Ferrara e la media della RER rientrano, verosimilmente, nella variabilità tra prescrittori.



***Switch FAE originatori e FAE generici/basilari. Uno studio sul Levetiracetam***

*F. Pinto<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, G. Giudizioso<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, MM. Mancardi<sup>1</sup>, M. Piccioli<sup>2</sup>, T. Francavilla<sup>3</sup>, A. La Neve<sup>3</sup>, M.G. Baglietto<sup>1</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto G. Gaslini, Genova*

<sup>2</sup> *Neurofisiopatologia, San Filippo Neri, Roma*

<sup>3</sup> *Neurologia, Ospedale Policlinico Universitario, Bari*

Valutare la tollerabilità e l'efficacia dello switching 'overnight' da levetiracetam brand (o di marca) a biosimilare (BS) in pazienti con epilessia focale o generalizzata in terapia con formulazione compresse per os (500 mg). Le valutazioni cliniche ai tempi: visita basale, g 7, g 15, mese 1, 3 hanno incluso analisi del diario crisi, esame obiettivo e neurologico, parametri ematochimici, EEG.

Sono stati sottoposti a switching da brand a BS 54 pazienti con epilessia focale o generalizzata, idiopatica, sintomatica o criptogenica, trattati in monoterapia o in associazione (28 pazienti). I parametri valutati non hanno subito variazioni ( $p > 0.05$ ) dopo lo switching sia se il paziente era in mono o politerapia. In due casi, rispettivamente affetti da epilessia focale criptogenica e da SMEI, la terapia con BS (dose 3000mg/die) è stata sospesa al mese 3 per aumento del numero delle crisi dopo lo switch.

Lo switching 'overnight' da Levetiracetam brand a BS è in generale ben tollerato e facilmente da eseguire con una riduzione dei costi  $>$  al 15%. Studi controllati sono necessari a validare la sicurezza dei farmaci bioequivalenti in pazienti con epilessia.



## *Utilizzo della dose da carico endovenosa di lacosamide nel trattamento delle crisi in grappolo*

*G. Pontrelli, T. Francavilla, C. Luisi, G. Boero, A. La Neve*

<sup>1</sup> *Neurologia Universitaria "Amaducci", Policlinico di Bari*

<sup>2</sup> *S.C. Neurologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto*

Nelle crisi in grappolo risulterebbe utile un trattamento endovenoso da proseguire, successivamente, per os. Lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità della dose da carico di lacosamide (LCM) nelle crisi in grappolo.

Studio prospettico in aperto. Criteri di inclusione: età 16-65 anni; Epilessia Focale refrattaria; crisi in grappolo. Criteri di esclusione: Epilessia Generalizzata; stato di male epilettico; gravidanza; pseudocrisi. La prima dose endovenosa di LCM è stata di 200 mg, seguita dopo 12 ore da una dose endovenosa di 100 mg e, successivamente, da LCM orale 100 mg per 2/die, con terapia antiepilettica concomitante invariata. ECG ed EEG sono stati effettuati prima e 24 ore dopo la terapia endovenosa.

Cinque pazienti, di cui uno con oligoastrocitoma e due con displasia corticale. La frequenza crisi giornaliera 7 giorni prima e dopo LCM endovenosa è stata rispettivamente: paziente1: 7-8 e 7-8; paziente2: 4 e 0; paziente 3: 4-6 e 4-6; paziente4: 3 e 1; paziente5: 3-4 e 0-1. Non si sono registrati effetti collaterali, variazioni dell'intervallo PR all'ECG o interruzioni della terapia orale.

Questi risultati preliminari suggeriscono che la dose da carico di LCM è un'opzione efficace e ben tollerata nelle crisi in grappolo.



## *Efficacia della Eslicarbazepina in pazienti con epilessia parziale farmacoresistente: dati preliminari*

*P. Pulitano<sup>1</sup>, A. Albanesi<sup>1</sup>, A. Zarabla<sup>1</sup>, G. Assenza<sup>2</sup>, M. Tombini<sup>2</sup>, F. Assenza<sup>2</sup>, O. Mecarelli<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma*

*<sup>2</sup> Dipartimento di Neurologia, Campus Biomedico di Roma*

La Eslicarbazepina acetato (ESL) è un farmaco antiepilettico approvato recentemente anche in Italia come add-on per l'epilessia parziale farmacoresistente. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti della somministrazione della ESL in termini di : - efficacia e tollerabilità; - modifiche della qualità di vita; - variazioni dell'EEG.

Abbiamo studiato 24 pazienti adulti consecutivi (11 M) trattati con ESL in add-on (range da 400 a 1200 mg/die) per almeno tre mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti, sia in basale che dopo 3 mesi, a visita neurologica, somministrazione di test neuropsicologici ed EEG. Quattro pazienti hanno sospeso il trattamento dopo circa 1 mese di terapia per la comparsa di effetti collaterali (2 per vertigini, 1 per rash , 1 per diplopia).

I 20 pazienti ancora in terapia hanno presentato una riduzione della frequenza critica nel 50% (25%  $\geq$  50%; 25%  $\leq$  50%) e invariata nel 20%. Il 30% era seizure-free.

I nostri dati preliminari, ottenuti studiando un gruppo di pazienti farmacoresistenti e con lunga storia di malattia, sembrano deporre per una buona tollerabilità clinica della ESL somministrata in add-on che per una discreta efficacia sulle crisi. Sono in corso di valutazione i test neuropsicologici e l'analisi EEG (valutazione ispettiva/quantitativa).



***Efficacia e tollerabilità di Lacosamide nello stato epilettico focale in pazienti anziani con comorbidità***

*M.C. Servalli, S. Quadri, E. Venturelli, B. Frigeni, M. Viscardi, C. Foresti, M.R. Rottoli*

*Neurologia AO Papa Giovanni XXIII Bergamo*

Lo stato epilettico non convulsivo (NCSE) è una condizione sottodiagnosticata. Soprattutto nei pazienti anziani il suo trattamento è difficoltoso anche per i maggiori effetti avversi dei farmaci utilizzati. Lacosamide è un nuovo farmaco antiepilettico con buon profilo di sicurezza.

Valutare in modo osservazionale prospettico efficacia e sicurezza di Lacosamide nello NCSE.

Sono stati reclutati quattordici pazienti sintomatici con NCSE. Obiettivo primario era valutare la risoluzione dello NCSE tramite monitoraggio continuo EEG. Lacosamide era somministrata in terza linea dopo inefficacia di benzodiazepine e Levetiracetam.

Reclutati quattordici pazienti con un'età media di 71 anni e diagnosi di epilessia sintomatica. Il farmaco veniva utilizzato dopo inefficacia della terapia con benzodiazepine e Levetiracetam. In 11 su 14 pazienti lo NCSE cessava dopo 6-18 ore. Non si sono verificati effetti avversi.

Levetiracetam e Lacosamide condividono alcune caratteristiche che li rendono farmaci ideali nello NCSE. I nostri dati suggeriscono che Lacosamide è efficace e ben tollerata. Nello NCSE potrebbe forse essere utilizzata come terapia di seconda linea.



## **Studio “real life” sulla eslicarbazepina acetato: osservazioni preliminari su 14 pazienti**

*L. Stragapede, G. Furlanis, F. Monti*

*Clinica Neurologica - Trieste*

L'eslicarbazepina acetato è uno degli ultimi farmaci antiepilettici immessi in commercio in Italia. Il farmaco è un nuovo bloccante dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. E' utilizzato in monosomministrazione.

Diversi studi registrativi hanno dimostrato l'efficacia della molecola nel trattamento aggiuntivo in pazienti con crisi parziali complesse .

A partire dall'ottobre 2014 presso il centro Epilessia di Trieste sono in trattamento 14 pazienti con epilessia parziale complessa farmacoresistente.

I pazienti (7 maschi e 7 femmine) di età media di 46 anni (22-64) erano in terapia con due o più farmaci antiepilettici senza controllo delle crisi.

Tutti questi pazienti avevano assunto nel passato carbamazepina o oxicarbazepina, entrambe sospese da almeno tre mesi, in accordo con le norme AIFA.

Il farmaco è stato titolato di routine con 400 mg die per 2 settimane e successivamente 800 mg/die, ad eccezione di un paziente il cui dosaggio è arrivato a 1200 mg/die.

Un solo paziente ha interrotto il trattamento ad un mese dall'inizio senza comunque lamentare effetti collaterali. Nessun altro paziente ha lamentato effetti collaterali.

Dei 13 pazienti in terapia, con un tempo di osservazione da 3 a 6 mesi dall'inizio della terapia, 10 hanno avuto una riduzione significativa delle crisi (50%) e per 3 non si è osservata alcuna sostanziale modificazione nella frequenza delle crisi.

Pur nel breve lasso di tempo dell'osservazione, questo studio “real life” nella assunzione della ESL conferma l'ottima tollerabilità del farmaco e l'importante effetto terapeutico.



## ***Efficacia e tollerabilità nella sostituzione di Carbamazepina e Oxcarbazepina con Eslicarbazepina***

*M. Tappatà<sup>1</sup>, T. Francavilla<sup>1</sup>, G. Pontrelli<sup>1</sup>, C. Luisi<sup>1</sup>, G. Boero<sup>2</sup>, A. La Neve<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Neurologia "Amaducci", Dipartimento di Neuroscienze, Università di Bari*

*<sup>2</sup> Divisione di Neurologia, Ospedale SS Annunziata di Taranto*

Eslicarbazepina acetato(ESL) è un nuovo FAE analogo a Carbamazepina(CBZ) e Oxcarbazepina(OXC). I dati della letteratura suggeriscono, nello switch da CBZ o OXC a ESL un rapporto rispettivamente di 1:1.3 e 1:1.

Riportiamo la nostra esperienza in tre pazienti.

La ESL è stata introdotta con titolazione personalizzata in 3 pazienti gravemente farmacoresistenti che assumevano CBZ od OXC. I pz sono stati strettamente monitorati in riferimento alla frequenza delle crisi, tramite compilazione di diario, e alla tollerabilità mediante rilevamento degli effetti collaterali, esecuzione di QOLIE-10, NDDI-E, ECG ed esami ematochimici.

I pazienti hanno ricevuto una dose massima di ESL di 1600mg/die, pertanto con rapporto inferiore a quello preventivato. Il numero di crisi è risultato aumentato nel paziente che ha assunto il 53% della dose prevista; è rimasto invariato, ma con scomparsa dei cluster giornalieri, nel paziente che ne ha assunto il 62%; si è ridotto nella paziente che ne ha assunto l'80%. Nessuno ha presentato effetti collaterali. In due casi è stato segnalato un miglioramento delle performance.

La nostra esperienza, seppur numericamente limitata, suggerisce che lo switch è agevole, senza effetti collaterali e non associato a particolare recrudescenza delle crisi malgrado rapporto posologico suggerito non rispettato.



***Lacosamide in add-on nelle epilessie focali: dati preliminari dell'esperienza clinica dal 2010 al 2014***

*L. Zummo, O. Daniele*

*Dipartimento di Biomedicina sperimentale e Neuroscienze cliniche, Università di Palermo*

Nel 2008 la lacosamide (LCM), è stata introdotta per il trattamento in add-on delle epilessie focali. Da allora le conoscenze sulle caratteristiche farmacodinamiche/farmacocinetiche del farmaco, la sua maneggevolezza, ed efficacia, sono cresciute.

Obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente l'efficacia della LCM, considerandone la tollerabilità, la maneggevolezza e le interazioni farmacologiche.

Abbiamo arruolato dal 2010 al 2014 64 pazienti (32F;32M) affetti da epilessia focale in bi-politerapia., 31% sintomatici 44% idiopatici, 25% farmaco-resistenti. LCM in add-on alle dosi di 200-500mg/die è stata somministrata a tutti i pazienti. Al follow-up 25% presentava una riduzione della frequenza delle crisi comparate al baseline <50%, 47% >50% ed uno risultava seizure-free.

Sporadici effetti collaterali sono presenti in una piccola quota di pazienti, ma in nessuno è stata necessaria la sospensione del farmaco.

Nella nostra casistica l'elevato numero di "responders" e l'osservazione che solo il 12% ha interrotto la terapia, non a causa di eventi avversi, dimostra che la LCM è un farmaco ben tollerato, anche in associazione con farmaci Na-bloccanti. Probabilmente ciò è dovuto alla graduale e lenta titolazione del farmaco utilizzata nella nostra pratica clinica. La maneggevolezza, la tollerabilità e l'efficacia rendono la LCM una valida opzione terapeutica per la cura dell'epilessia farmaco-resistente.