

RIUNIONE COMMISSIONE GENETICA

Non “cadere” in inganno: un subdolo caso di startle syndrome

G. Bassani¹, G. Patanè¹, R. Michelucci², P. Riguzzi², E. Pasini²

1. Università degli Studi di Bologna, Scuola di Specializzazione in Neurologia

2. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, U.O. Neurologia

La *startle syndrome* si caratterizza per la presenza di scatti improvvisi che possono determinare cadute, generalmente favoriti da stimoli esterni. La sindrome comprende *hyperekplexia* (ereditaria, sporadica, sintomatica), disturbi stimolo-indotti, forme neuropsichiatriche.

Riportiamo il caso di una donna di 29 anni nata da parto distocico, con riferita “sindrome ipertonica”. Nei primi giorni di vita crisi convulsive trattate con fenobarbital poi sospeso ai 3 anni. A partire dall'età di un anno comparsa di cadute improvvise in avanti, con irrigidimento diffuso ed emissione di un suono “strozzato”, senza evidente perdita di consapevolezza a frequenza plurimensile associati spesso a traumatismi. Tali episodi sarebbero talvolta scatenati da stimoli tattili improvvisi, rumori forti o emozioni negative intense. L'inserimento di farmaci anticrisi negli anni precedenti non sembra aver controllato gli episodi.

In passato la paziente era stata sottoposta a VEEG prolungato, ENG-EMG, ricerca di mutazioni sui geni DYT, GLUT1, PRRT2 risultati tutti negativi. Gli episodi sono stati quindi interpretati come “parossistici di natura non epilettica”.

Esame Neurologico nella norma.

EEG privi di anomalie; RMN encefalo nella norma; valutazione neuropsicologica con scala WAIS-IV ha mostrato un livello di funzionamento intellettuale sotto la norma.

Terapia: diazepam 5 gtt x3/die.

L'indagine genetica per canalopatie cerebrali ha riscontrato una mutazione in eterozigosi nel gene GLRA1, patogenetica per *Hyperekplexia 1*

Riportiamo il caso per discutere la relativa rarità di tale fenotipo che può facilmente trarre in inganno portando ad ipotizzare disturbi psichiatrici o epilettici.

Bibliografia

1. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):513-24. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70470-7. PMID: 16713923.
2. Saini AG, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. *J Neurol Sci.* 2020 Sep 15;416:117051. doi: 10.1016/j.jns.2020.117051. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32721683.
3. Ferraroli E, Perulli M, Veredice C, Contaldo I, Quintiliani M, Ricci M, Venezia I, Citrigno L, Quattieri A, Spadafora P, Cavalcanti F, Battaglia DI. Hereditary Hyperekplexia: A New Family and a Systematic Review of GLRA1 Gene-Related Phenotypes. *Pediatr Neurol.* 2022 Jul;132:45-49. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.002. Epub 2022 May 17. PMID: 35636282.

Encefalopatia epilettica e dello sviluppo e distonia generalizzata a insorgenza in età adulta in portatrice di variante di NEXMIF

G. Carrozzo^{1,2}, C. L. M. Scaglione², L. Licchetta², R. Minardi², S. Testoni², K. K. Moghadam², P. Tinuper¹, F. Bisulli^{1,2}, P. Cortelli¹, B. Mostacci²

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

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italia-Full member di ERN EpiCARE

Donna di 57 anni. Familiarità per tremore “essenziale” (ramo materno) ed epilessia con “assenze” (ramo paterno). Disabilità intellettiva e disturbi comportamentali dall'infanzia. A 2 anni e 9 mesi comparsa di assenze e crisi tonico-cloniche, facilitate dall'iperpiressia. Le crisi tonico-cloniche si sono ridotte diventando sporadiche dai 21 anni (ultima a 35 anni). Le assenze, prevalentemente catameniali, si sono presentate con andamento a grappoli e stati di assenza trattati con benzodiazepine parenterali; successivamente, dai 50 anni, sono divenute rare. Dai 32 anni manifesta episodi funzionali simili alle crisi epilettiche. Dai 40 anni è comparso un tremore alla mano destra, estesosi poi controlateralmente, all'arto inferiore destro e al capo. Dai 53 anni riduzione del tono dell'umore e marcato calo ponderale. Al tremore, peggiorato nel tempo, si associa dai 54 anni una distonia generalizzata. A 57 anni riscontro di severa disfagia e posizionamento di PEG.

EON: flessione del capo con contrattura di spleni e sternocleidomastoidei bilateralmente, parola rara con note distoniche, mano striatale bilaterale, ipertono agli arti inferiori. Stazione eretta non possibile.

EEG precedenti: anomalie epilettiformi diffuse favorite dalla chiusura degli occhi e dalla SLI.

RMN encefalo: negativa.

Terapia attuale: atenololo, levotiroxina, baclofene, clonazepam, valproato, lamotrigina, triesifenidile, levodopa.

Analisi genetica WES: variante eterozigote *de novo* frameshift c.2423del (p.Pro808Leufs*12) nel gene *NEXMIF*, associata a disturbi del neurosviluppo X-linked e classificata come probabilmente patogena.

Portiamo alla discussione la rilevanza del dato genetico nel quadro clinico, nonché lo sviluppo, a molti anni dall'esordio, di un disturbo del movimento progressivo, la previsione del decorso ed eventuali suggerimenti terapeutici.

Bibliografia

1. Qi H, Pan D, Zhang Y, Zhu Y, Zhang X, Fu T. *NEXMIF Combined with KIDINS220 Gene Mutation Caused Neurodevelopmental Disorder and Epilepsy: One Case Report*. *Actas Esp Psiquiatr*. 2024 Aug;52(4):588-594. doi: 10.62641/aep.v52i4.1625. PMID: 39129698; PMCID: PMC11319755.
2. Ye ZL, Yan HJ, Guo QH, Zhang SQ, Luo S, Lian YJ, Ma YQ, Lu XG, Liu XR, Shen NX, Gao LD, Chen Z, Shi YW. *NEXMIF variants are associated with epilepsy with or without intellectual disability*. *Seizure*. 2024 Mar;116:93-99. doi: 10.1016/j.seizure.2023.08.012. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37643945.

Un caso di epilessia genetica generalizzata con assenze e lieve ritardo del linguaggio sintomatica di variante patogenetica nel gene SETD1B

A. Ferretti¹, A. Luchetti², C. De Felice Ciccoli¹, G. Bellone¹, M. Cecili¹, M. Del Pozzo¹, M. Forlani¹, P. Parisi¹

1. UOC di Pediatria, Facoltà di Medicina e Psicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Sapienza Università di Roma, Azienda ospedaliero universitaria Sant'Andrea, Roma.
2. UOD Neuropsichiatria Infantile, Azienda ospedaliero universitaria Sant'Andrea, Roma.

L'epilessia genetica generalizzata, secondo la recente classificazione delle sindromi epilettiche della ILAE, comprende le epilessie generalizzate come le assenze associate o meno a disabilità intellettiva e sempre più spesso vengono identificate le loro eziopatogenesi genetiche specifiche.

Bambino di 10 anni con lieve ritardo del linguaggio, ADHD, tic a tipo ammiccamento palpebrale dai 5 anni e crisi a tipo assenze dagli 8 anni. Per le assenze ha assunto dapprima valproato interrotto per effetti avversi (aumento peso, disattenzione), quindi etosuccimide e poi add-on con lamotrigina con parziale beneficio. L'esoma clinico ha evidenziato la variante patogenetica c.22dup, p.(His8ProfsTer30) in eterozigosi del gene *SETD1B* (OMIM* 611055) insorta *de novo*.

Esame Neurologico nella norma eccetto lieve ritardo del linguaggio.

Nell'EEG intercritico brevi scariche di punte e polipunte-onda lenta bifrontali con precessione a destra in addormentamento e in sonno. Registrate crisi a tipo assenza con correlato EEG di complessi di punta e polipunta-onda lenta con precessione frontale destra a 3 Hz di durata massima di 5 sec, spontanei ed elicitati dall'iperventilazione.

Neuroimmagini nella norma.

SETD1B codifica una metiltransferasi specifica per lisina del complesso multisubunità noto come COMPASS. Varianti patogene nel gene *SETD1B* sono responsabili di un raro disordine del neurosviluppo (OMIM#519000), caratterizzato da ritardo dello sviluppo (con maggior compromissione del linguaggio), disabilità intellettiva di grado lieve-moderato, epilessia, autismo e disturbi del comportamento. Quadri più lievi possono essere sotto-diagnosticati. Le indagini genetiche dovrebbero essere valutate in tutte le epilessie a tipo assenze accompagnate da altra comorbidità.

Bibliografia

1. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1475-1499.
2. Weerts MJA, Lanko K, Guzmán-Vega FJ, et al. Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the *SETD1B*-related syndrome. *Genet Med*. 2021;23:2122-2137.

Espansione del fenotipo della SCA21: Un paziente con encefalopatia epilettica e dello sviluppo ad esordio tardo-infantile

M. Mastrangelo^{1, 2}, C. Greco³, R. Bove³, G. Ricciardi³, L. Pollini³, S. Galosi^{2, 3}, F. Pisani^{2, 3}

1- Dipartimento Materno-Infantile-Sapienza Università di Roma

2-UOC di Neuropsichiatria Infantile-Dipartimento di Neuroscienze/Salute Mentale, AOU Policlinico Umberto I, Roma

3-Dipartimento di Neuroscienze Umane-Sapienza Università di Roma

L' atassia spino-cerebellare 21 (SCA 21) è una patologia neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da progressiva instabilità nella marcia, incoordinazione degli arti e disartria. L' epilessia non è usualmente parte del fenotipo.

Paziente di 11 anni con ritardo nelle acquisizioni neuro-motorie, disturbo del linguaggio e incoordinazione motoria con instabilità nella deambulazione emersa dopo i primi 2 anni di vita. Disabilità intellettiva severa, disturbo oppositivo provocatorio e sintomi ossessivo-fobici rilevati in età scolare.

Diagnosi molecolare a 6 anni (mutazione patogenetica 240 c.196 G>A/p.Gly66Arg del gene TMEM240).

Recente insorgenza di ricorrenti crisi toniche, atoniche e tipo assenza con mioclonie palpebrali (11 anni) associata a riduzione delle performances cognitivo-motorie e aumentata sonnolenza diurna.

Pattern motorio atassico con tremore posturale e disartria. Saccadi intrusive sul piano verticale. Strabismo divergente occhio destro,

EEG :Bouffées di onde aguzze, onde lente/compleksi punta onda tendenti a diventare sub-continue nel sonno.

PEV: Ampiezza ridotta rispetto ai controlli bilateralmente. Latenza ai limiti superiori della norma in entrambi gli occhi.

Iniziale pattern atrofico in sede frontobasale sinistra.

Incompleto controllo delle crisi con acido valproico, clobazam e topiramato.

In letteratura è riportato un solo caso di epilessia associata a SCA21 senza dettagli fenotipici. Il quadro severo del paziente riportato espande il fenotipo clinico associato a SCA21 e potrebbe costituire un marcatore di progressione del processo neurodegenerativo associato alla patologia. L' epilettogenesi TMEM240-correlata potrebbe essere conseguente ad alterazioni delle connessioni tra cervelletto e nucleo talamico ventro-postero-mediale.

Bibliografia

1. Mastrangelo M. *Clinical approach to neurodegenerative disorders in childhood: an updated overview. Acta Neurol Belg.* 2019 Dec;119(4):511-521. doi: 10.1007/s13760-019-01160-0.
2. Delplanque J, Devos D, Huin V, Genet A, Sand O, Moreau C, Goizet C, Charles P, Anheim M, Monin ML, Buée L, Destée A, Grolez G, Delmaire C, Dujardin K, Dellacherie D, Brice A, Stevanin G, Strubi-Vuillaume I, Dürr A, Sablonnière B. *TMEM240 mutations cause spinocerebellar ataxia 21 with mental retardation and severe cognitive impairment. Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2657-63.
3. Burdekin ED, Fogel BL, Jeste SS, Martinez J, Rexach JE, DiStefano C, Hyde C, Safari T, Wilson RB. *The Neurodevelopmental and Motor Phenotype of SCA21 (ATX-TMEM240). J Child Neurol.* 2020 Dec;35(14):953-962.

Variante patogena del gene YWHAG associata ad encefalopatia epilettica e dello sviluppo e atassia episodica responsive all'acetazolamide

M. Moriani¹, L. Landolina¹, F. Minguzzi¹, P. Imbrici², S. Mazzone¹, R. S. Møller^{3,4}, D. M. Cordelli¹, G. Rubboli^{3,4,5}, A. Russo¹

¹UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Italy

²Dipartimento Di Farmacia - Scienze Del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Italy

³Department of Epilepsy Genetics and Personalized Treatment, Danish Epilepsy Center Centre Filadelfia (Member of the ERN EpiCARE), Dianalund, Denmark

⁴Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁵University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Descriviamo una paziente caucasica di 11 anni con variante patogena *de novo* in eterozigosi del gene *YWHAG* (c.169C>T;p.Arg57Cys) associata ad encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE) e atassia episodica (EA).

Mutazioni di *YWHAG* sono state associate ad uno spettro fenotipico che comprende epilessia, disturbi del neurosviluppo, dismorfismi e disturbi del movimento; finora non è stata descritta EA.

A 5 mesi esordio di DEE non responsiva a diversi farmaci anticrisi. È stato pertanto effettuato ciclo di ACTH con contestuale inserimento di lamotrigina, con scomparsa delle crisi e miglioramento del tracciato elettrocardiografico. A 6 anni sono ricomparse crisi motorie focali favorite dalla febbre, con frequenza di 2-4 all'anno. A 9 anni è comparsa di episodi periodici di atassia (2-3 all'anno) di durata variabile, scatenati da stress fisico.

Iperlassità legamentosa, lieve incoordinazione motoria, dismetria e disartria. Presenti inoltre dismorfismi facciali e disabilità cognitiva moderato-severa.

All'esordio EEG con disorganizzazione dell'attività di fondo e anomalie epilettiformi generalizzate. Dopo la terapia con ACTH, attività di fondo discretamente organizzata e anomalie frontali bilaterali.

Due RM encefalo negative.

Dai 9 anni monoterapia con acetazolamide con scomparsa delle crisi e dell'EA.

Il caso descritto potrebbe suggerire una espansione del fenotipo associato ad una probabile variante patogena del gene *YWHAG*, candidandolo tra i geni causativi di EA ed epilessia, entrambe responsive alla terapia con acetazolamide.

Bibliografia

1. Kanani F, Titheradge H, Cooper N, Elmslie F, Lees MM, Juusola J, Pisani L, McKenna C, Mignot C, Valence S, Keren B, Lachlan K; DDD Study; Balasubramanian M. Expanding the genotype-phenotype correlation of *de novo* heterozygous missense variants in *YWHAG* as a cause of developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2020 Apr;182(4):713-720. doi: 10.1002/ajmg.a.61483. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31926053.
2. Sedláčková L, Štěrbová K, Vlčková M, Maulisová A, Laššuthová P. A novel variant in *YWHAG* further supports phenotype of developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2021 May;185(5):1363-1365. doi: 10.1002/ajmg.a.62116. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33590706.
3. Cetica V, Pisano T, Lesca G, Marafi D, Licchetta L, Riccardi F, Mei D, Chung HB, Bayat A, Balasubramanian M, Lowenstein DH, Endziniene M, Alotaibi M, Villeneuve N, Jacobs J, Isidor B, Solazzi R, den Hollander NS, Marjanovic D, Rougeot-Jung C, Jung J, Lesieur-Sebellin M, Accogli A, Salpietro V, Saadi NW, Panagiotakaki E, Foidelli T, Redon S, Tsai MH, Bisulli F, Hammer TB, Lupski JR, Parrini E, Guerrini R; YWHAG Study Group. Clinical and molecular characterization of patients with *YWHAG*-related epilepsy. *Epilepsia*. 2024 May;65(5):1439-1450. doi: 10.1111/epi.17939. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38491959.

Epilessia frontale criptogenetica con stati di male non convulsivi (NCSE) e epilessia parziale continua (EPC) legata a mutazione del gene NEXMIF

L. Parmeggiani¹, E. Paulidis¹, S. Pellegrin¹, M. Salandin¹, E. Cellini², C. Barba², E. Parrini²

¹ Servizio di Neurologia e Neuroriabilitazione dell'Età Evolutiva, Ospedale-KH Bolzano-Bozen (SABES-ASDAA), Italy; Lehrkrankenhaus der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

² IRCCS Ospedale Pediatrico Meyer, Università di Firenze, Firenze, Italy

Mutazioni del gene NEXMIF localizzato su Xq13.3 sono responsabili di disabilità intellettiva, disturbo del comportamento ed epilessia mioclonico-astatica. Se presente in mosaicismo somatico in maschi, l'epilessia appare più grave di quanto osservato nei maschi emizigoti.

Ragazzo di 17 anni. Storia personale: due convulsioni febbrili semplici a 2 e 3 anni. Primo episodio critico a 14 anni: stato confusionale di lunga durata (3 h) seguito da crisi focale (clonie arto superiore sinistro) secondariamente generalizzata. EEG intercritico: punte-polipunte frontali destre. Terapia con carbamazepina. Dopo 10 giorni, stato di male non convulsivo (NCSE) registrato in video EEG (scariche di PPO diffuse enfasi destra) controllato con fenitoina. Successivamente episodi minori (parestesie/ipoestesia mano sinistra, accompagnate a scosse alla mano) di durata variabile da pochi minuti a 2-3 h, sia a risoluzione spontanea o con trattamento con benzodiazepina, sia seguiti da crisi clonica sinistra e secondaria generalizzazione e rari NCSE. Frequenza attuale 1 episodio ogni 2-3 mesi

Esame Neurologico normale

Varie registrazioni video-EEG con acquisizione di un NCSE

Tre MRI encefalo (una a 7T): negative

Terapia carbamazepina, clobazam, perampanel, cenobamato

Epilessia focale frontale destra probabilmente sintomatica già discusso come possibile caso chirurgico, ma attualmente inquadrato come epilessia su base genetica. Implicazioni cliniche e terapeutiche

Bibliografia

1. Mc Gonigal A. Frontal lobe seizures: overview and uptodate. *Journal of Neurology*, 2022; 269:3363-71.
2. Mameniski R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: a review. *Seizure*, 2017; 44:74-80
3. Stamberger H, Hammer TB, Gardella E, et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns

Stato Epilettico Elettrico in Sonno (ESES) in encefalopatia GNB1 (GNB1-E)

A. Riva¹, E. Amadori², M. Iacomino³, M.M. Mancardi², F. Zara³, L. Nobili², P. Striano⁴, M.S. Vari⁴

*1*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

*2*UOC Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

*3*UOC Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

*4*UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Varianti patogenetiche nella subunità beta-1 delle proteine G (GNB1) sono associate ad encefalopatia (GNB1-E) (1) con espressione elettroclinica variabile.

Femmina. 4 anni e 4 mesi. A 3 mesi spasmi epilettici pluriquotidiani e riscontro di ipsaritmia. Avviata terapia con vigabatrin. A 6 mesi effettuato ciclo di ACTH con conseguente insorgenza di desaturazione e bradicardia. Seguiva incremento del vigabatrin ed avvio di terapia sostitutiva per ipotiroidismo. Per insorgenza di importante disfagia e calo ponderale sottoposta ad intervento di gastrostomia. Ai 3 anni riscontro all'esoma di variante *de novo* GNB1:c.284T>C;p.Leu95Pro. All'ultimo follow-up, persistenza di episodi critici pluriquotidiani.

Esame Neurologico: Averbale. Microcefalica. Contatto oculare non evocabile. Ipotonia assiale e appendicolare, trofismo conservato, stenia non valutabile. ROT scarsamente evocabili ai 4 arti, RCP indifferente bilateralmente, non clono.

Ai PEV componenti corticali di latenza aumentata a destra, dubbi a sinistra. Agli ABR componenti cocleari nella norma, dubbie componenti troncoencefaliche. Incremento del tempo di conduzione centrale bilateralmente. All'EEG riscontro di anomalie epilettiformi multifocali ad andamento continuo/subcontinuo durante il sonno non-REM

A 2 anni riscontro di lieve ipotrofia cerebrale con aree di gliosi e alterazione del segnale della sostanza bianca dei nuclei dentati cerebellari. Riscontri confermati ai 3 anni.

Terapia: vigabatrin 67 mg/Kg/die; clonazepam 3 gtt/die; clobazam 1 mg/Kg/die; levotiroxina 5 gtt/die; niaprazina 3,5 mL/die.

Discussione e Conclusione: Lo stato epilettico elettrico nel sonno (ESES) può rappresentare una manifestazione di GNB1-E (2) riflettendo l'ampia disorganizzazione della rete neurale corticale e subcorticale in questi pazienti.

Bibliografia

1. Nasvytis M, et al. GNB1 Encephalopathy: Clinical Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 1;60(4):589. doi:10.3390/medicina60040589.
2. Silverman A., et al. A Case Series of Novel Monogenic Abnormalities Associated With Developmental Epileptic Encephalopathy With Spike-and-Wave Activation in Sleep. *Pediatr neurol*. 2024 Aug 12;161:18-23. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2024.08.003.

Deficit di CDKL5 associato a inversione pericentrica del cromosoma X: riarrangiamenti strutturali come possibile meccanismo patogenetico ricorrente

A. De Dominicis¹, V. Alesi², A. Lombardo², L. Sinibaldi³, S. Genovese², G. Catino², V. Mei², D. Pompili², E. Sallicandro², R. Falasca², M. T. Liambo², M. V. Faggiano², M. C. Roberti², M. Di Donato², A. Vitelli², S. Russo², R. Giannini², A. Micalizzi², N. Pietrafusa¹, M. C. Digilio³, A. Novelli², L. Fusco¹, M. Trivisano¹, N. Specchio¹

1.UOC Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

2.UOC Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

3. UOS Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La malattia da deficit di *CDKL5* (CDD) è un'encefalopatia epilettica dominante legata all'X, caratterizzata da epilessia farmacoresistente ad esordio precoce e ritardo psicomotorio. Varianti del gene *CDKL5* riconoscono un meccanismo di perdita di funzione, determinando l'inattivazione di *CDKL5* o la compromissione dell'attività chinasi del prodotto proteico. La diagnosi genetica-molecolare avviene mediante analisi di Next Generation Sequencing (NGS) e di Microarray Cromosomici (CMA), che rappresentano i test diagnostici standard.

Riportiamo un caso di una bambina di 3 anni con quadro clinico suggestivo di CDD, nella quale le analisi NGS e di CMA erano risultate negative. Un approfondimento mediante analisi del cariotipo evidenziava un'inversione pericentrica bilanciata del cromosoma X, *de novo*.

L'uso di tecniche genomiche di nuova generazione (Optical Genome Mapping e Whole Genome Sequencing-WGS) ha permesso di caratterizzare precisamente i punti di rottura della traslocazione, uno dei quali interrompeva il gene *CDKL5* a livello dell'introne 1.

Questo è il quinto caso di CDD correlata alla presenza di riarrangiamento strutturale del cromosoma X, confermando l'ipotesi che questo tipo di anomalia può rappresentare un meccanismo patogenetico ricorrente della patologia. Queste varianti non sono evidenziabili con le tecniche genetica-molecolari standard, per cui la frequenza di questo tipo di meccanismo patogenetico è probabilmente sottostimata. L'analisi del cariotipo e il WGS dovrebbero essere prese in considerazione in tutti i casi suggestivi di CDD senza diagnosi molecolare. L'identificazione dell'eziologia molecolare del CDD è estremamente importante al fine di conoscere l'eziopatogenesi della condizione e di indagare le basi biologiche della patologia, per sviluppare terapie mirate.

Bibliografia

1. Benke TA, Demarest S, Angione K, Downs J, Leonard H, Saldaris J, Marsh ED, Olson H, Haviland I. *CDKL5* Deficiency Disorder. 2024 Apr 11. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
2. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kübart S, Menzel C, Hoeltzenbein M, Tommerup N, Eyre H, Harbord M, Haan E, Sutherland GR, Ropers HH, Gécz J. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1401-11. doi: 10.1086/375538. Epub 2003 May 7.
3. Nishimura A, Takano T, Mizuguchi T, Saito H, Takeuchi Y, Matsumoto N. *CDKL5* disruption by t(X;18) in a girl with West syndrome. *Clin Genet.* 2008 Sep;74(3):288-90. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01048.x.

**CASI VIDEO-EEG DI PARTICOLARE INTERESSE DIDATTICO
(VIDEOTECA)**

Apri la bocca e mostra la lingua!

F. Rovito^{1,2}, F. Mandato^{1,2}, M. Palumbo¹, V. Renna¹, M.T. Di Claudio¹, G. Di Maggio¹, U. Costantino¹, M. Pugliatti², G. d'Orsi¹

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg)

²Università degli Studi di Ferrara

Documentazione video e EEG/poligrafica di episodi parossistici “inibiti” da movimento volontario.

Paziente di 77 anni è giunto alla nostra attenzione per crisi epilettiche focali motorie emisomatiche di destra, subentranti, nell'ambito di una epilessia focale ad eziologia neoplastica (glioblastoma fronto-temporale di sinistra) in terapia con LEV.

Alle valutazioni cliniche e video-EEG/poligrafiche eseguite in urgenza si osservavano frequenti scosse, talora ritmiche e reclutanti, a carico della parte inferiore destra del volto con un corrispettivo EEGgrafico di attività lenta polimorfa con componente angolare associata sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra, associata a potenziali muscolari rapidi a tipo mioclono sul muscolo orbicolare della bocca di sinistra. La protrusione della lingua e, in parte, il pensiero di protrusione della lingua innescava un arresto immediato degli episodi, che riprendevano dopo rientramento della lingua. Dopo carico e.v. di LCM 400 mg, si osservava una progressiva scomparsa delle clonie della metà inferiore destra del volto.

Inquadramento clinico (crisi epilettiche focali subentranti/stati epilettici focali, misdiagnosticati come “spasmi facciali”, e inibite da protrusione della lingua).

Dinamiche neurofisiologiche e meccanismi di controllo motorio che coadiuvano i movimenti oro-linguo-facciali, assimilabili a possibili effetti tipo “surround inhibition” riscontrati in altri spettri di patologie neurologiche.

Bibliografia

1. Espay AJ, Schmithorst VJ, Szaflarski JP. Chronic isolated hemifacial spasm as a manifestation of epilepsia partialis continua. *Epilepsy Behav.* 2008 Feb;12(2):332-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.09.002. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17951112; PMCID: PMC2235813.
2. Veggiotti P, Beccaria F, Gatti A, Papalia G, Resi C, Lanzi G. Can protrusion of the tongue stop seizures in Rolandic epilepsy? *Epileptic Disord.* 1999 Dec;1(4):217-20. PMID: 10937156.
3. N.-C. TAN, L.-L. CHAN, E.-K. TAN, Hemifacial spasm and involuntary facial movements, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 95, Issue 8, August 2002, Pages 493–500, <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.493>

Epilessia e disturbo del movimento in un nucleo familiare con mutazione sul gene PRRT2

I. Onida¹, G. Magli¹, A. Nieddu¹, E. Pennisi¹, L. Legnani¹, A. Nuvoli¹, M. Fadda¹, G. Luzzu¹, E. Gennaro², S. Sotgiu¹, S. Casellato¹

¹ *Struttura Semplice per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, AOU di Sassari*

² *Laboratorio di Genetica Umana, Istituto G. Gaslini, Genova*

Presentiamo due sorelle con epilessia focale con crisi miste, ad esordio precoce nel primo anno di vita, con mutazione sul gene PRRT2; la maggiore ha presentato anche disturbo del movimento.

R.C., anamnesi pre/post-natale muta. Non familiarità per Epilessia. A 5 mesi, insorgenza di crisi focali, pluriquotidiane, con staring, deviazione laterale dello sguardo (talvolta dx, talvolta sx), automatismi masticatori, talora generalizzazione con evoluzione in tonico-mioclonica. Inseriti clobazam e levetiracetam con parziale beneficio (persistevano crisi plurimensili). Eseguito pannello genetico per epilessie della prima infanzia, con evidenza di mutazioni non patogene in eterozigosi sui geni BRAT1 (derivazione materna) e EPM2A (derivazione paterna); dall'estensione dell'indagine, emersa mutazione patogenetica in eterozigosi sul gene PRRT2. A 2 anni, insorgenza di distonie parossistiche chinesigeniche, prevalenti agli AAIL. Sostituito levetiracetam con carbamazepina, risultata subito efficace sia sulle crisi sia sulle distonie.

In ordine. Sviluppo psicomotorio regolare.

All'EEG intercritico, assenza di parossismi; in sonno, OL, generalizzate, prevalenti sulle regioni temporali.

Registrazione di crisi focali a partenza dalla regione temporale in entrambi gli emisferi, alternativamente.

RM encefalo, eseguita all'esordio, nella norma.

Terapia: Clobazam, levetiracetam, carbamazepina.

Sorella minore, R.M., a 7 mesi, insorgenza di crisi con quadro elettroclinico sovrapponibile a quello della maggiore. Immediato beneficio con carbamazepina. Identificazione della stessa mutazione sul PRRT2, di derivazione materna.

Mutazioni del gene PRRT2 si associano a fenotipi clinici variabili, tra cui epilessia self-limited della prima infanzia, emicrania emiplegica, distonie parossistiche. Nel nostro caso, all'interno dello stesso nucleo familiare, il PRRT2 mutato è presente nella madre asintomatica e nelle due figlie, con quadro di epilessia-distonie.

Bibliografia

1. Landolfi A, Barone P, Erro R. *The Spectrum of PRRT2-Associated Disorders: Update on Clinical Features and Pathophysiology. Front Neurol. 2021*
2. Lee J, Kim YO, Lim BC, Lee J. *PRRT2-positive self-limited infantile epilepsy: Initial seizure characteristics and response to sodium channel blockers. Epilepsia Open. 2023 Jun*
3. Döring JH, et al. *The Phenotypic Spectrum of PRRT2-Associated Paroxysmal Neurologic Disorders in Childhood. Biomedicines. 2020 Oct 28*

Crisi riflesse all'uscita dal bagnetto: uno studio video-poligrafico

M. Pasquale^{1,2}, A. Pascarella^{1,2}, D. Sgrò³, D. Minasi³, C. Mammì⁴, V. Cianci⁵, C. Paleologo⁵, S. Gasparini^{1,2}, U. Aguglia^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}

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

² Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia.

³ Unità Operativa di Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia.

⁴ Unità Operativa di Genetica Medica, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia.

⁵ Unità Operativa di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia

L'epilessia riflessa da "bagno" è una forma rara di epilessia in cui le crisi sono scatenate dall'immersione in acqua, indipendentemente dalla temperatura. Spesso è associata alla mutazione del gene SYN1. Essa va distinta dalla più comune "hot-water epilepsy", in cui gli episodi sono indotti dal contatto con acqua calda [1,2]. Descriviamo il caso di un bambino con crisi provocate dall'uscita dalla vaschetta da bagno.

Un bambino di 9 mesi giungeva alla nostra attenzione per 2 brevi (~2 minuti) episodi, occorsi in giorni diversi, immediatamente al termine del bagnetto e caratterizzati da mancata responsività, deviazione di capo e sguardo verso sinistra, rigidità ai quattro arti e cianosi. L'esame neurologico era nella norma. Veniva effettuata registrazione video-poligrafica durante e dopo il bagno. La temperatura dell'acqua era di 36.7°C. Quindici secondi dopo l'uscita dall'acqua, il bambino presentava una crisi a semiologia sovrapponibile a quelle riferite in anamnesi. In corrispondenza di tale episodio, l'EEG mostrava attività theta-delta ritmica a sede fronto-centrale destra. La risonanza cerebrale risultava nella norma. Il pannello genetico per epilessia, comprensivo del gene SYN1, risultava negativo. Veniva pertanto iniziata terapia con Levetiracetam 10 mg/kg b.i.d. Il paziente risultava libero da crisi a sei mesi di distanza.

Esistono solo isolate segnalazioni di pazienti con crisi indotte dall'uscita dal bagno [1-3]; nessuna ulteriore registrazione video-poligrafica è disponibile in letteratura. Una ipereccitabilità del network temporo-insulo-parietale è stata ipotizzata in questi pazienti [1]. Fattori eziologici diversi dalla mutazione del gene SYN1 possono concorrere alla patogenesi.

Bibliografia

1. Accogli A, Wiegand G, Scala M, et al. Clinical and Genetic Features in Patients With Reflex Bathing Epilepsy. *Neurology*. 2021;97:e577-e586. doi: 10.1212/WNL.00000000000012298.
2. Braun MH, Payne ET, Simpkins A, Kozlik S, Curtis C. Novel bathing epilepsy in a patient with 2q22.3q23.2 deletion. *Seizure*. 2021;91:1-4. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.007.
3. Seneviratne U. Bathing epilepsy. *Seizure*. 2001 Oct;10(7):516-7. doi: 10.1053/seiz.2001.0548. PMID: 11749110.

Epilessia farmacoresistente con quadro elettroclinico complesso ad esordio in tarda adolescenza

G. Furciniti¹, A. Stabile², G. Battaglia², R. Di Giacomo², F. Deleo², C. Pastori², L. Canafoglia², F. Doniselli³, V. Cuccarini³, B. Castellotti⁴, C. Gellera⁴, A. Del Sole⁵, M. de Curtis², G. Didato².

1. Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Neurologia

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

3. SC Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

4. SC Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

5. Università degli Studi di Milano, Medicina Nucleare, Centro Diagnostico Italiano, Milano

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è un'encefalopatia epilettica caratterizzata da crisi farmaco-resistenti (toniche, assenze atipiche), specifico pattern EEG e disabilità intellettiva.

L'eziologia può essere identificabile (metabolica-genetica-strutturale) nel 65-75% dei casi o indefinita. Vi presentiamo il caso clinico di una paziente con quadro elettro-clinico LGS-like ma con caratteristiche atipiche.

Donna di 21 anni, sviluppo psicomotorio normale, storia negativa per crisi febbrili ed esordio a 17 anni di crisi tonico-cloniche inizialmente sporadiche. Nel corso degli anni aumento della frequenza delle crisi convulsive e comparsa di altre tipologie di crisi: crisi toniche con frequente caduta e assenza atipiche. Si associava progressivo declino cognitivo.

Esame Neurologico: normale.

La Video-EEG ha rilevato in veglia tracciato intercritico con abbondante attività lenta e sequenze di PO lenta bilaterali con prevalenza sulle derivazioni emisferiche di destra. In sonno aumento delle sequenze di PO e comparsa di sequenze di polipunte rapide diffuse prevalenti a destra. Registrate tutte e tre le tipologie di crisi.

RM encefalo: normale.

PET-FDG: normale.

Pannello NGS epilessia: negativo

Molteplici terapie farmacologiche hanno consentito un miglior controllo delle crisi convulsive e di assenza, ma persistenza delle crisi con caduta, attualmente in miglior controllo con valproato.

Il caso clinico descritto pone in discussione il possibile inquadramento sindromico nell'ambito della LGS per la presenza di aspetti elettro-clinici tipici della LGS pur in assenza di specifiche peculiarità comunemente osservate in questa sindrome, primariamente l'esordio in età pediatrica e la disabilità intellettiva.

Bibliografia

1. *International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions Nicola Specchio¹ et al.*
2. *Lennox-Gastaut Syndrome: a comprehensive review, Neurol Sci 2018*
3. *Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies Adam Strzelczyk^{1,2} · Susanne Schubert-Bas*

EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ ADULTA

Epilessia mal controllata a esordio tardivo associata ad atrofia cerebellare e difficoltà cognitivo-comportamentali: un caso irrisolto

F. Iannaccone, C. Scarpitta, G. Siciliano, C. Milano, C. Pizzanelli

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Presentiamo il caso di una donna di 44 anni, senza patologie pregresse rilevanti, che da marzo 2020 ha iniziato a manifestare crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche. Contestualmente, ha sviluppato un disturbo dell'adattamento con tratti depressivi e ansiosi, diagnosticato durante un percorso psichiatrico. Inizialmente trattata con levetiracetam, mal tollerata per nervosismo, è giunta alla nostra attenzione a settembre 2023. Gli elettroencefalogrammi hanno evidenziato anomalie lente fronto-temporali o diffuse; la risonanza magnetica encefalica ha mostrato una severa atrofia cerebellare e del verme. La valutazione neurologica ha riscontrato adiadococinesia bilaterale alle mani, senza altri segni cerebellari. È stata aggiunta lacosamide alla terapia.

Verso fine 2023-inizio 2024, a causa dell'aumento delle crisi e di significative difficoltà cognitive e comportamentali (confusione, incapacità nelle attività domestiche, difficoltà nel linguaggio), è stata ricoverata presso la nostra Unità Operativa di Neurologia. Durante il ricovero ha eseguito: i) Video-EEG: isolate anomalie epilettiformi anteriori; ii) RM encefalo: minima atrofia dei poli temporali e degli ippocampi; severa atrofia cerebellare; iii) Test neuropsicologici: alterazioni della memoria verbale a breve termine, memoria di lavoro e capacità lessicali; iv) PET: ipometabolismo glucidico diffuso cerebellare; assenza di alterazioni corticali; v) Rachicentesi: lieve pleiocitosi (2 GB), proteine normali, assenti anticorpi per encefaliti autoimmuni, presenza di 6 bande oligoclonali nel liquor, assenti nel siero; vi) Test genetici per atassie cerebellari (negativi).

L'associazione di atrofia cerebellare ed epilessia suggeriva un'etiologia genetica, ma la presenza di bande oligoclonali orienta verso un'ipotesi autoimmune, attualmente in studio. Nel frattempo, con la sola terapia antiepilettica, si è osservato un miglioramento clinico: riduzione delle crisi, miglioramento cognitivo-comportamentale e stabilità del quadro cerebellare.

Presentiamo questo caso per discutere possibili ipotesi diagnostiche e strategie terapeutiche.

Stato epilettico super-refrattario (SRSE) in gravidanza: quali scelte operative?

A.V. Saporito, R. Coa, M.M. Puligheddu

University of Cagliari, Cagliari, Italy

Lo stato epilettico (SE) è una emergenza neurologica di difficile gestione, soprattutto in gravidanza, a causa dell'assenza di protocolli standardizzati e le possibili ripercussioni sul feto dei trattamenti farmacologici.

Una donna di 37 anni con storia di epilessia mioclonica giovanile dal 2003, si è presentata alla 10^a settimana di gestazione con crisi miocloniche subentranti, progredite in SE. In anamnesi: due aborti spontanei e disturbo d'ansia generalizzato. Terapia domiciliare: Levetiracetam 1500mg, Lamotrigina 75mg, con controllo delle crisi.

Esame Neurologico: nella norma.

EEG: attività reclutante con grafoelementi epilettiformi a focalità centroparietale sinistra e diffusione controlaterale. EEG post: nella norma.

Neuroimmagini: Meningioma parietale parafalciale destro.

Inizialmente Diazepam IV, inefficace; conseguentemente Levetiracetam e, successivamente, Midazolam e Tiopentale in ICU per 4 giorni.

Non essendo disponibili linee guida per lo SRSE in gravidanza, si è deciso di utilizzare levetiracetam per il profilo di sicurezza; altri AED sono generalmente evitati poichè teratogeni³. È poi stata praticata terapia infusione con midazolam e tiopentale in associazione per ridurre il carico farmacologico totale. In seconda giornata, assenza di battito fetale e conseguente revisione della cavità uterina. La paziente è stata contestualmente studiata per escludere altre cause dello SE, con esami laboratoristici e rachicentesi, senza riscontro di dati significativi. La complessità di questo caso riguarda non solo la gestione dell'SE in gravidanza, ma anche le considerazioni sulla possibilità che lo SE abbia portato alla perdita del feto, a causa di una riduzione dell'afflusso ematico placentare e danno ipossico.

Bibliografia

1. *Rajiv KR, Radhakrishnan A. "Status Epilepticus in Pregnancy: Can we frame a uniform treatment protocol?" - Epilepsy Behav. 2019*
2. *Giménez-Roca S, Sellés-Galiana F, Canet-Sanz T, Aliaga-Díaz A. "Super-refractory Status Epilepticus in Pregnancy: A Clinical Challenge." - Neurol Perspect. 2022*
3. *Roberta Roberti et al. "Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal." – Taylor and Francis - 2022*

Mioclono subcontinuo: iter diagnostico-terapeutico in un caso ancora non risolto dal gruppo EpiTO

A. Novara¹, C. Bertolini¹, G. B. Rossi¹, B. Ferrero¹, E. Montalenti¹, L. Mirandola², A. Di Liberto¹

¹ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2 U, Città della salute e della scienza, Ospedale Molinette, Torino.

² Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino.

Si descrive il caso di un paziente di 17 anni con movimenti involontari a livello dell'arto superiore (AS) e sporadicamente dell'arto inferiore (AI) sn.

In anamnesi: sindrome ansiosa nell'infanzia e diagnosi di DSA con discalculia e disortografia. Familiarità per epilessia (zia materna e cugino di primo grado) e per malattie autoimmuni (malattia di Werlhof e DM1). Da gennaio 2024 comparsa di mioclonie subcontinue (ogni 15-20") all'AS e AI sn. All'EEG riscontro di anomalie a tipo PO prevalenti in sede fronto-centrale dx. Si analizza l'iter diagnostico: RM encefalo e colonna in toto con mdc seriate, video-EEG con poligrafia e back averaging (BA) (mioclono di morfologia stereotipata, durata > 100ms con coinvolgimento di tutti i muscoli dell'AS e aumento di latenza prossimo-distale, non correlati corticali al BA), EMG e riflesso C, esami ematochimici (screening metabolico, elettrolitico, immunoreumatologico, celiachia, ASLO, ab anti-IgLON5, anti-GAD, paraneoplastici e per encefaliti autoimmuni: negativi eccetto riscontro di iperferritinemia), rachicentesi (chimico-fisico, ab paraneoplastici e encefaliti, screening infettivologico, ab anti-AQP4 e MOG: negativi). Dal punto di vista terapeutico avviato Levetiracetam fino a 2000 mg/die: iniziale remissione degli episodi, successiva ricomparsa a frequenza ridotta; farmaco poi sospeso senza variazione della frequenza dei movimenti e periodi liberi dal disturbo. Discutiamo l'eziopatogenesi del quadro clinico (mioclono spinale in paziente con anomalie epilettiformi intercriche non correlate al quadro clinico? Disturbo di natura funzionale? Correlazione con l'iperferritinemia?) e il prosieguo degli accertamenti (indagini genetiche?), dato che l'ipotesi disimmune non è stata confermata dagli esami effettuati.

Bibliografia

1. Riva A, D'Onofrio G, Ferlazzo E, Pascarella A, Pasini E, Franceschetti S, et al. Myoclonus: Differential diagnosis and current management. *Epilepsia Open*. 2024;9:486–500. <https://doi.org/10.1002/epi4.12917>
2. Vial F, Merchant SHI, McGurrin P, Hallett M. How to Do an Electrophysiological Study of Myoclonus. *J Clin Neurophysiol*. 2023 Feb 1;40(2):93-99. doi: 10.1097/WNP.000000000000885. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36735457; PMCID: PMC9898630.

Un caso di Encefalite Autoimmune Sieronegativa Possibile: EEG come biomarker di andamento clinico?

A. M. Alicino¹, D. Lomonaco¹, A. Campomori¹, M. Gastaldi², S. Masciocchi², P. Bini³, L. Diamanti³, E. Marchioni³, A. Pichiecchio^{4,5}, C. A. Galimberti¹, E. Tartara¹

1. Centro per la Studio e la Cura dell'Epilessia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

2. Unità di Neuroimmunologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

3. Unità di Neurooncologia e Neuroinfiammazione, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

4. Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia, Pavia

5. Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

La diagnosi di encefalite autoimmune (EA) sieronegativa richiede una accurata esclusione di diagnosi alternative. L'assenza di autoanticorpi dosabili costituisce un limite per la diagnosi, caratterizzazione clinica e monitoraggio del decorso.

Nel maggio 2024 un uomo di 53 anni giungeva a ricovero per esordio subacuto di afasia mista e disturbi comportamentali; RM encefalo ripetute non hanno documentato alterazioni FLAIR/T2 suggestive, né sono stati rilevati autoanticorpi associati a EA su liquor e siero. Nell'ipotesi di una EA-sieronegativa è stata avviata terapia con 6-Metilprednisolone, con persistenza di manifestazioni cliniche fluttuanti. Il prelievo seriato di LCR ha mostrato iniziale danno di barriera moderato. Sono state escluse, tra le altre, patologie oncologiche, Porfirie e CJD. Gli EEG hanno mostrato iniziale disorganizzazione e rallentamento dell'attività, poi variabilmente anomalie theta ritmiche, trifasiche e periodiche bilaterali sincrone; l'attività EEGrafica ha presentato miglioramento in coincidenza di terapia steroidea, mentre non si è osservato beneficio clinico/EEGrafico con terapia anticrisi (benzodiazepine, Levetiracetam, Lacosamide). Il decorso è stato complicato da peggioramento clinico acuto con stato comatoso successivo a crisi con manifestazioni bilaterali tonico-cloniche con contestuale rilievo alla RM di diffuso edema intracerebrale e all'EEG di GPDs (>1 Hz). Dopo osservazione in Rianimazione, nuovo ciclo di 6MP e successiva plasmaferesi, si è ottenuta progressiva risoluzione della sintomatologia e concomitante miglioramento EEG e di RM.

Nei pazienti con sospetto di EA-sieronegativa, la diagnosi di esclusione può ritardare la scelta terapeutica. Il monitoraggio EEG può supportare la valutazione di andamento clinico, risposta alla terapia e follow-up.

Bibliografia

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404.
2. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, Lee SK, Chu K, Lee ST. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain.* 2022 Oct 21;145(10):3509-3521.
3. Wesselingh R, Broadley J, Buzzard K, Tarlinton D, Seneviratne U, Kyndt C, Stankovich J, Sanfilippo P, Nesbitt C, D'Souza W, Macdonell R, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Electroclinical biomarkers of autoimmune encephalitis. *Epilepsy Behav.* 2022 Mar; 128:108571.

Crisi tonico-distoniche ad alta frequenza ed esordio tardivo: quale eziologia?

R. Esposito¹, L. Di Vito¹, G. Bruschi¹, B. Mostacci¹, L. Muccioli^{1,2}, L. Licchetta¹, L. Ferri¹, F. Bisulli^{1,2}

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

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

Donna di 71 anni con familiarità per crisi convulsive in sonno nella figlia.

A 67 anni, esordio improvviso di episodi a frequenza pluriquotidiana caratterizzati da irrigidimento delle gambe con brusca flessione delle cosce sul tronco e irrigidimento tonico degli arti superiori con afferramento di oggetti e possibili cadute, favoriti da rumori improvvisi, esclusivamente in veglia. Episodi inizialmente interpretati come di natura funzionale con frequenza ingravescente negli anni sino alla frequenza attuale di 5-15 episodi al giorno.

Monitoraggio video-EEG: 11 episodi stereotipi in veglia della durata di 18-20 secondi, caratterizzati da arresto dell'eloquio, rubefazione, stiramento degli angoli della bocca, flessione delle cosce sul busto e divaricamento delle gambe seguiti da distonia dell'arto inferiore sinistro. Talora breve alterazione della consapevolezza. EEG critico e intercritico privo di anomalie epilettiformi.

RMN encefalo: iperintensità T2/FLAIR nei globi pallidi (sinistra maggiore di destra).

Ricerca per anticorpi onconeurali e contro antigeni di superficie su liquor e sangue: negativa.

Esami genetici e ricerca dei markers di neurodegenerazione su liquor: in corso.

TC total body: ispessimento subpleurico posteriore al segmento apicale del lobo inferiore sinistro.

Fenobarbitale sospeso subito per allergia, valproato (assunto per pochi mesi) e clonazepam a bassa dose inefficaci.

Nel sospetto di un'eziologia autoimmune, somministrato Metilprednilone 1 gr ev per sei giorni, senza beneficio. Introdotta recentemente lacosamide sino a 350 mg/die ed aumentato clonazepam a 3 mg/die.

Presentiamo un caso caratterizzato da insorgenza tardiva di crisi tonico-distoniche con esordio tumultuoso ed andamento ingravescente per discuterne l'eziologia e le opzioni terapeutiche.

Un caso di epilessia partialis continua: correlazione elettro-anatomo-clinica

F. Lozza, D. Vecchio, C. Varrasi, L. Mazzini, C. Comi, G. Strigaro

Clinica Neurologica, AOU “Maggiore della Carità” e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

L'epilessia partialis continua (EPC) è una condizione rara caratterizzata da uno stato epilettico focale motorio in cui le mioclonie sono continue e si presentano per un prolungato periodo di tempo da ore ad anni. Donna, 49 anni. Novembre 2023: esordio di frequenti movimenti involontari all'arto superiore destro e febbre. Rachicentesi 21 cellule (20 mononucleati), proteine 55,9 mg/dL. Screening infettivologico-autoimmune negativo. Avviata terapia anticrisi di primo e secondo livello, inefficace. Per stato epilettico refrattario e alterazione della coscienza veniva intubata e trasferita in rianimazione per sedazione farmacologica con propofol, midazolam e ketamina. Nel sospetto di encefalite autoimmune avviata terapia con immunoglobuline ev. e steroide ad alte dosi. Positività borderline su siero per anticorpi anti-Caspr2. Vista la scarsa efficacia dei trattamenti, si proponeva infine trattamento con rituximab, ben tollerato. Seguiva poi riabilitazione intensiva con persistenza di mioclonie all'arto superiore di destra. Movimenti involontari continui a tipo mioclonie all'arto superiore destro. Registrati video-EEG in poligrafia in veglia e sonno, back-averaging, SEP e C-reflex. RM encefalo: restrizione diffusione nel giro precentrale di sinistra. PET-FDG: ridotta distribuzione di tracciante metabolico bilateralmente con relativa ipercaptazione in sede fronto-centrale sinistra. Terapia: carbamazepina 800 mg/die, perampanel 10 mg/die, fenobarbital 75 mg/die. In precedenza levetiracetam, fenitoina, valproato, lacosamide, topiramato, sedazione farmacologica. Portiamo in discussione la correlazione elettro-anatomo-clinica di un caso di EPC con persistenza delle mioclonie a più di un anno dall'esordio.

Bibliografia

1. *Muthaffar OY, Alyazidi AS. Epilepsia partialis continua: A review. Neurosciences (Riyadh). 2024 May;29(2):71-76. doi: 10.17712/nsj.2024.2.20230074. PMID: 38740401; PMCID: PMC11305367.*

Tre giorni e notti con la Sindrome del Cromosoma 20 ad anello e...con i sogni anti-crisi!

F. Mandato^{1,2}, F. Rovito^{1,2}, G. Di Maggio¹, M.T. Di Claudio¹, U. Costantino¹, O. Palumbo³, P. Palumbo³, M. Pugliatti², A. La Neve⁴, M. Carella³, G. d'Orsi¹

¹*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg).*

²*Università degli Studi di Ferrara.*

³*UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg).*

⁴*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Policlinico di Bari*

Caratterizzazione elettro-clinica/terapeutica della sindrome del cromosoma 20 ad anello.

Paziente di 38 anni con sindrome del cromosoma 20 ad anello ed epilessia farmaco-resistente con episodi critici quotidiani di rallentamento ideativo, di durata variabile, di solito auto-risolti, in terapia con VPA 1250 mg/die e LTG 400 mg/die. Da marzo 2024, dopo introduzione di cannabidiolo, libertà critica per due settimane con netto miglioramento della vigilanza e dell'interazione. A seguito di rialzo degli indici di funzionalità epatica, dopo riduzione della posologia del VPA, netto peggioramento del quadro clinico con episodi pluri-quotidiani, episodi continui di "rallentamento ideativo" (stati epilettici non convulsivi), refrattari e super-refrattari (LEV, PHT, LCM, midazolam, propofol, stiripentolo). Un Monitoraggio Video-EEG/poligrafico di 72 ore ha permesso di individuare cinque principali fasi elettro-cliniche: 1- Fase di veglia attiva: paziente vigile, cosciente, con sporadiche anomalie epilettiformi diffuse; 2- fase di veglia tranquilla: netta accentuazione delle anomalie epilettiformi diffuse, talora ripetitive, non associate ad un corrispettivo clinico evidente; 3- ripetitive, ritmiche e reclutanti, anomalie epilettiformi, bilaterali, bisincrone e simmetriche, associate clinicamente a perdita di consapevolezza, movimenti rapidi palpebrali, talora urlamenti, movimenti del capo, irrequietezza (stati epilettici non convulsivi). 4- sonno con continue anomalie epilettiformi, ritmiche e reclutanti, bilaterali, bisincrone e simmetriche (stato elettrico in sonno). 5- sonno REM con scomparsa delle anomalie epilettiformi, seguito da fase di veglia attiva.

Punti in discussione: ruolo del sonno REM "curativo" sia dello stato non convulsivo in veglia che dello stato epilettico elettrico in sonno e rivalutazione terapeutica (cannabidiolo, melatonina, VPA e LTG).

Bibliografia

1. *Peron A, Catusi I, Recalcati MP, Calzari L, Larizza L, Vignoli A, Canevini MP. Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. Front Neurol. 2020 Dec 8;11:613035. doi: 10.3389/fneur.2020.613035. PMID: 33363513; PMCID: PMC7753021.*
2. *Vignoli A, Bisulli F, Darra F, Mastrangelo M, Barba C, Giordano L, Turner K, Zambrelli E, Chiesa V, Bova S, Focchi I, Peron A, Naldi I, Milito G, Licchetta L, Tinuper P, Guerrini R, Dalla Bernardina B, Canevini MP. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. Epilepsy Res. 2016 Dec;128:83-93. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.004. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27816898.*

Epilessia parziale continua ad eziologia sconosciuta: come trattarla?

A. Mazzeo¹⁻², E. Cerulli Irelli¹, A. Morano¹, L. Giordano¹, F. Giaculli¹, M.S. Borioni¹, P. Moro¹, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

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

²IRCSS Neuromed, Pozzilli

L'epilessia parziale continua (EPC) è una variante di stato focale motorio, parcellare, che si protrae per lungo tempo. Benché possa essere determinata da cause locali e sistemiche, talora l'eziologia rimane ignota.¹

D.C., maschio. A 12 anni esordio di mioclonie parcellari continue alla mano destra e periorali omolaterali, a tipo EPC. Dopo cinque mesi, compaiono crisi jacksoniane pluriquotidiane, indotte dal movimento, talora ad evoluzione tonico-clonica. Rachicentesi nella norma e pannello genetico per epilessia non informativo. Nei sei anni successivi, dopo numerosi tentativi terapeutici, presenta crisi motorie plurimensili ed un quadro di EPC, quasi costante, parzialmente responsivo al trattamento con metilprednisolone pulsato.

Esame Neurologico normale.

Alla VEEG anomalie lente ed epilettiformi fronto-centrali sinistre. PESS normali. Riflesso C assente.

Plurime RM encefalo sono risultate normali. Analisi avanzate delle immagini dimostrano un ridotto volume corticale dell'emisfero sinistro rispetto al destro, senza chiara progressione nel corso del tempo.

Terapia: CBZ 400 + 600 mg, PER 8 mg, BRV 150 mg x 2, metilprednisolone 1 g x 5 giorni al mese.

L'EPC rappresenta una sfida diagnostico-terapeutica. La mancata progressione dell'atrofia e l'assenza di deficit neurologici, nel corso di sei anni, impediscono in questo caso di porre diagnosi di encefalite di Rasmussen, causa più frequente di EPC in età pediatrica.² La parziale risposta al metilprednisolone e il quadro di neuroimmagini avanzate potrebbero, ciononostante, suggerire una eziologia autoimmune.

Condividiamo tale caso al fine di discutere la possibilità di ulteriori terapie immunomodulanti e valutare eziologie alternative.

Bibliografia

1. Mameniškienė R, Wolf P. *Epilepsia partialis continua: A review. Seizure. 2017 Jan;44:74-80. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.010.*
2. Bien CG, Elger CE. *Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. Epileptic Disord. 2008 Mar;10(1):3-7.*

Quando il sintomo è un enigma, guarda al cingolo!

C. Silvestri¹, M. Burani^{2,3}, L. Taruffi^{2,3}, M. Pugnaghi³, A.E. Vaudano^{2,3}, S. Meletti^{2,3}

¹Dipartimento di Continuità di cure e Fragilità, U.O. Neurologia 2, Università di Brescia, Brescia, Italia

²Department of Biomedical Metabolic Sciences and Neurosciences, Università di Modena e Reggio Emilia, Italia

³Neurophysiology Unit and Epilepsy Centre, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Italia

L'epilessia del cingolo è una rara epilessia focale, spesso legata a FCD. La diagnosi è complessa a causa della varietà sintomatica e della sede anatomica profonda, che rende difficile la rilevazione di anomalie con EEG di scalp e RM.

Paziente caucasico di sesso maschile, studente. APR non significativa. Esordio con crisi tonico-cloniche dai 17 anni (2020), trattate dapprima con levetiracetam poi con lamotrigina. Inizialmente buona risposta clinica: permanenza di déjà-vù ed episodi di arresto del contatto. Agosto 2023: recidiva di crisi generalizzate e ed episodi di „pensiero veloce e insistente“, movimenti tipo face-wiping e sintomi psichiatrici (pensieri ossessivi, dispercezioni, crisi di pianto). Maggio 2024, ricovero in Unità di Monitoraggio Epilessia: videoEEG prolungato evidenzia anomalie epilettiformi nelle regioni fronto-centrali destre, accentuate in sonno. Valutazione neuropsicologica: minimo screezio esecutivo. Genetica per epilessia (NGS) negativa.

Esame Neurologico: nessun deficit focale.

Frequenti anomalie epilettiformi nelle regioni fronto-centrali di destra, talvolta a espressione più diffusa (verosimile bisincronismo secondario), accentuate durante il sonno. Registrate varie crisi cliniche in veglia e sonno.

RM encefalo con post-processing SWANe documenta una possibile displasia nel cingolo anteriore destro.

Terapia: Lamotrigina 100+50 mg/die, Valproato 750 mg/die.

Il quadro clinico e neuroradiologico suggerisce un'epilessia focale strutturale da lesione displasica nel cingolo medio-anteriore destro. Paziente in attesa di PET encefalo, proposto studio StereoEEG pre-operatorio.

Follow-up clinico. Paziente autonomo, clinica poco invalidante: suggerimenti per la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico? Quale la migliore metodica chirurgica? Quali le conseguenze?

Bibliografia

1. Pelliccia V. et Al. "70 Years of Human Cingulate Cortex Stimulation. Functions and Dysfunctions Through the Lens of Electrical Stimulation." *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2023
2. Caruana F. et Al. "Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex." *Brain*. 2018 M. Genovese et Al. "SWANe: Standardized workflow for advanced neuroimaging in epilepsy." *SoftwareX*. 2024

Un caso di demenza a corpi di Lewy associata a un quadro elettro-clinico e di metabolismo glucidico cerebrale inusuale. Stato epilettico non convulsivo?

L. Lombardo¹, I. Pappalardo², V. Costa¹, P. Mattioli¹, A. Ferrari², E. Micalizzi², D. Arnaldi^{1,2}, G. Novi³, F. Di Biasio³, M. Del Sette³, F. Villani²

1. Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

2. Unità di Neurofisiologia e Centro Epilessia, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova

3. U.O. Neurologia, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova

La Demenza a corpi di Lewy (DLB) è una patologia neurodegenerativa causata dal deposito di alfa-sinucleina.¹ Rispetto alla malattia di Alzheimer, lo sviluppo di crisi epilettiche è assai più raro, ma non impossibile.² Proponiamo il caso di un paziente di 76 anni con deterioramento cognitivo ingravescente e pattern EEG inusuale.

Esordio subacuto (3 mesi circa) di disturbo cognitivo e dell'umore. Negli ultimi 10 giorni peggioramento con necessità di ricovero.

Sindrome acinetico-rigida ai 4 arti senza prevalenza di lato con ipofonia. Blinking subcontinuo bilaterale.

vEEG: attività delta ritmica che a tratti assume morfologia di punta-polipunta onda a 1.5/2 Hz, con alterna predominanza di lato, parzialmente reagente agli stimoli somministrati.

RM: sofferenza vascolare cronica, atrofia temporale mesiale e atrofia fronto-parietale bilaterale.

[18F]-PET-FDG: ipermetabolismo frontale dorso-ventro-laterale e fronto-parietale di sinistra.

[18F]-PET-FDG encefalo (dopo 2 settimane): ipometabolismo bilaterale in sede occipito-parietale e precuneo, con segno dell'isola del cingolo.

Levetiracetam 2000mg, successivo switch a Lacosamide 300mg. Nel sospetto di encefalite, metil-prednisolone 5g/5g, immunoglobuline ev (2 g/Kg/5g).

La clinica e gli esami di neuroimaging hanno portato a diagnosi di DLB. La peculiarità del caso è rappresentata dall'esordio atipico di peggioramento clinico repentino associato ad un pattern elettroclinico inusuale per la patologia, responsivo alla terapia. La presenza di ipermetabolismo alla prima [18F]-FDG-PET ha indotto l'esecuzione di profilo anticorpale per encefalite risultato negativo. La ricerca di alpha-sinucleina sul liquor è risultata invece positiva, confermando la diagnosi.

Bibliografia

1. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743-755. doi:10.1212/WNL.0000000000009323
2. Musaeus, C.S., Kjær, T.W., et al. (2023), Subclinical Epileptiform Activity in Dementia with Lewy Bodies. *Mov Disord*, 38: 1861-1870. <https://doi.org/10.1002/mds.29531>

Stato Epilettico Non Convulsivo Ricorrente in paziente con encefalopatia epilettica da mutazione SCN8A: ruolo del cenobamato

M. Zuccarello¹, S. Dominici¹, M.B. Luca¹, A. Battiato¹, V. Todaro¹, M. Proietto¹, L. Giuliano¹

Clinica Neurologica, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche e tecnologie avanzate G.F. Ingrassia, Sezione Neuroscienze, Università degli studi di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123, Catania, Italia.

Lo Stato Epilettico Non Convulsivo ricorrente è stato riportato in alcune encefalopatie epilettiche genetiche, tra cui l'encefalopatia epilettica da mutazione del gene SCN8A (1). Nella maggior parte di questi casi, SCN8A presenta una mutazione “gain of function”, motivo per cui sono comunemente utilizzati farmaci anticrisi sodiobloccanti, con limitato beneficio (1). Recenti studi evidenziano i risultati promettenti dell'utilizzo del cenobamato in questo tipo di encefalopatia epilettica (2).

Presentiamo il caso di un uomo di 60 anni affetto da encefalopatia epilettica con riscontro di mutazione SCN8A. Dall'età di 4 anni ha presentato crisi atoniche e tonico-cloniche seguite dalla comparsa, all'età di 20 anni, di ricorrenti stati di compromissione della consapevolezza che persistevano per diversi giorni, a ricorrenza settimanale, intervallati da crisi tonico-cloniche. Il paziente ha praticato negli anni terapia con: acido valproico, carbamazepina, clobazam, fenobarbital, fenitoina, lacosamide, lamotrigina, perampanel, rufinamide, topiramato e stimolazione vagale senza beneficio.

Il suo EEG in veglia e sonno mostrava punte e polipunte onda continue diffuse su tutte le regioni. La RMN encefalo era nella norma.

È stato intrapreso trattamento con cenobamato con significativo miglioramento clinico ed elettroencefalografico.

Nei casi di Stato Epilettico Non Convulsivo Ricorrente associato a mutazione SCN8A il Cenobamato può rappresentare una valida opzione terapeutica.

Bibliografia

1. Kim HJ, Yang D, Kim SH, Kim B, Kim HD, Lee JS, Choi JR, Lee ST, Kang HC. Genetic and clinical features of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.* 2019 Dec;158:106222. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106222. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31675620.
2. Gjerulfsen CE, Oudin M, J, Furia F, Gverdsiteli S, Landmark C J, Trivisano M, Aledo-Serrano A, Morcos R, Previtali R, Veggiotti P, Ricci E, Rubboli G, Gardella E, Møller RS. Cenobamate as add-on treatment for SCN8A development and epileptic encephalopathy. *medRxiv* 2024.10.17.24312949; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.10.17.24312949>.

Risvegli parossistici notturni: crisi ipermotorie in sonno o disturbo dell'arousal?

G. Bruschi¹, G. Mainieri¹, B. Mostacci², L. Di Vito², L. Ferri², C. Stipa², L. Muccioli¹, F. Provini^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, L. Licchetta²

¹DIBINEM Dipartimento delle Scienze Biomediche e Neuromotorie di Bologna, Università di Bologna, Bologna.

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna.

Caso di un uomo, 60 anni, con familiarità ed anamnesi positiva per parasonnie (sonniloquio, sonnambulismo, bruxismo); nel padre anche episodi parossistici in sonno. Gli episodi, esorditi a 30 anni, si presentano a poche ore dall'addormentamento, caratterizzati da brusco risveglio con sensazione di soffocamento per percezione di corpo estraneo in gola (clips metalliche, etc., che il paziente utilizza nella pratica lavorativa), sollevamento del tronco, avvicinamento delle mani alla gola e tachicardia, talora movimenti di masticazione, emissione di suoni gutturali/tosse/espirezioni forzate. Può alzarsi e recarsi in bagno, dove compie gesti finalistici (es. sputare, lavarsi il viso) e riprende consapevolezza. A volte, in associazione: i) movimenti artuali ripetitivi, ii) atteggiamento distonico, iii) movimenti di basculamento. Durata 1 minuto. Frequenza aumentata da settimanale a plurisettimanale. Possibile trigger: rumore esterno; talora contenuto onirico associato.

L'EEG intercritico evidenzia anomalie aspecifiche sulle regioni temporali, prevalenti a sinistra, accentuate dall'assopimento. Durante il monitoraggio video-EEG sono stati registrati 4 episodi minori ad insorgenza da N3, di cui solo uno associato a lieve sensazione di soffocamento, senza modificazioni EEG parossistiche. Esame neurologico, RM, PET cerebrale, ed indagini genetiche (pannello NGS per epilessia) negativi. Il Clonazepam non ha portato miglioramenti.

La sensazione di soffocamento ed alcuni elementi semeiologici, seppur non stereotipi, degli episodi maggiori (registrati solo in video) come distonia, basculamento, suoni gutturali suggeriscono un'eziologia epilettica opercolo-insulare¹. Al contrario, altri, quali il contenuto allucinatorio/onirico associato alla sensazione di soffocamento orienta verso una rara variante specifica di disturbo dell'arousal ('sleep-related swallowing and choking syndrome'²). Presentiamo il caso per discuterne e approfondire la diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Isnard, J et al. "Semiology of insular lobe seizures." *Revue neurologique* vol. 175,3 (2019): 144-149. doi:10.1016/j.neurol.2018.12.002
2. Flamand, Mathilde et al. "Choking during sleep: can it be expression of arousal disorder?." *Sleep medicine* vol. 16,11 (2015): 1441-1447. doi:10.1016/j.sleep.2015.03.023

EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Caratterizzazione elettro-clinica e gestione terapeutica nella malattia di Huntington a esordio pediatrico: due casi di stato epilettico

M. Conti¹, G. Garone¹, M. Trivisano¹, D. Chiarello¹, C. Luisi¹, L. Fusco¹, L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹UOC Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La malattia di Huntington (MH) è una patologia neurodegenerativa ad esordio frequente in età adulta. La forma pediatrica è rara e caratterizzata da epilessia con crisi polimorfe. L'evoluzione del quadro elettro-clinico è, tuttavia, poco conosciuta. Presentiamo i casi di due pazienti con MH ad esordio pediatrico e comparsa di stato epilettico nel follow-up.

Caso 1: femmina. In età infantile, difficoltà di coordinazione; ai 7 anni, disfagia, disartria; successiva bradicinesia, rigidità, tremore, mioclono, perdita della deambulazione e della stazione eretta. Disabilità intellettiva. Ai 10 anni, epilessia con crisi descritte come tonico-clonico bilaterali, farmacoresistente; ai 13 anni, stato epilettico mioclonico responsivo alla Fenitoina. Exitus ai 13 anni. Caso 2: maschio. Ai 4 anni, bradicinesia, difficoltà di coordinazione; ritardo di linguaggio, funzionamento intellettivo limite. Ai 7 anni, epilessia con crisi descritte come tonico-clonico bilaterali, farmacoresistente. Agli 8 anni, stato epilettico non convulsivo responsivo al Cannabidiolo.

Video-EEG: Caso 1-2: attività di fondo poco organizzata, anomalie epilettiformi intercritiche prevalentemente posteriori. Caso 1: ai 13 anni, crisi subentranti con polimioclono, preceduto da attività rapida sul vertice e sulle regioni fronto-centrali. Caso 2: agli 8 anni, anomalie epilettiformi generalizzate, subcontinue.

Caso 1: atrofia dei nuclei caudati e iperintensità dei putamen. Caso 2: ipotrofia e sfumata iperintensità dei caudati e dei putamen.

L'epilessia nei pazienti con MH ad esordio pediatrico può complicarsi con la comparsa di stato epilettico convulsivo e non convulsivo, per cui un attento monitoraggio neurofisiologico è mandatorio. La somministrazione di Fenitoina e Cannabidiolo in fase acuta, nel primo e nel secondo caso rispettivamente, potrebbe essere efficace.

Bibliografia

1. Oosterloo M, Touze A, Byrne LM, Achenbach J, Aksoy H, Coleman A, et al. Clinical Review of Juvenile Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2024;13(2):149-61.
2. Cloud LJ, Rosenblatt A, Margolis RL, Ross CA, Pillai JA, Corey-Bloom J, et al. Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency and characterization in a multicenter cohort. *Mov Disord.* 2012;27(14):1797-800.
3. Landau ME, Cannard KR. EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord.* 2003;5(3):145-8.

Encefalite Necrotizzante Subacuta e SARS-CoV-2: Il Caso di una Paziente con Disturbo del Neurosviluppo

V. Savarino ^{1,2}, L. Patti ^{1,2}, M. Quartana ^{1,2}, N. Vaccaro^{1,2}, Y. Gazzitano^{1,2}, V. Manco^{1,2}, G. Manfrè², C. Gaspari^{1,2}, R. Pitino ², D. Buffa ², S. Valdese², M.R. Capizzi ², G. Santangelo ²

¹ Department of Sciences for Health Promotion and Mother and Child Care “G. D’Alessandro”, University of Palermo, Italy

² Presidio Ospedaliero ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Department of Neuropsychiatry of Child and Adolescence, Palermo, Italy

Le crisi convulsive complesse talvolta possono celare quadri clinici severi. Riportiamo il caso di una bimba di 2 anni che veniva condotta al Pronto Soccorso del P.O di Enna per crisi febbrili complesse caratterizzate da clonie arto superiore di destra e tremori diffusi arti inferiori. Veniva praticata terapia con Buccolam 5 mg. Per il persistere della sintomatologia eseguiva TC Encefalo che mostrava alterazione ipodensa bitalamica e ampliamento degli spazi subaracnoidei periencefalici in sede frontale destra. Eseguito tampone antigenico con riscontro di positività per Sars-Cov 2.

La piccola presentava un quadro di ipotono generalizzato con atteggiamento degli arti inferiori a rana, capo deviato a sinistra, movimenti orobuccali masticatori e afinalistici, tremori fini distali, strabismo convergente, aggancio visivo incostante. All’anamnesi riportava gravidanza a rischio per miomectomia esitata in TC programmato. TSPM: Avvenute per tempi e modalità fisiologiche. A 15 mesi il repertorio alimentare si restringe. A 18 mesi regressione comportamentale, per cui eseguiva valutazione NPI che poneva sospetto di Disturbo del neurosviluppo in corso di accertamento diagnostico. Storia di convulsioni febbrili.

Sono stati condotti esami ematochimici, rachicentesi, EEG e RMN Encefalo che descriveva aspetto edematoso dei talami, caratterizzati da segnale iperintenso nelle sequenze T2w e a TR lungo, ipointenso nelle sequenze Tw. Concomita la presenza di plurime alterazioni di segnale della sostanza bianca in sede frontale bilaterale, periventricolare bilaterale, braccio posteriore della capsula interna bilateralmente, regione posteriore del ponte e emisfero cerebellare di sinistra. Sistema ventricolare non dilatato. EEG mostrava rallentamento diffuso dell’attività di base. È stata praticata terapia immunoglobulinica e antivirale. La bimba pratica terapia con clonazepam e fenobarbital. In corso di degenza, ha effettuato terapia logopedica e neuromotoria. A causa dell’ipotono orobuccale e generalizzato è stato posizionato sondino-naso gastrico che grazie al miglioramento generale è stato dismesso.

Dal percorso diagnostico è emerso un quadro di encefalite necrotizzante subacuta causata dal virus SARS-CoV-2, una condizione clinica che rappresenta un evento eccezionale nel panorama scientifico. Ci chiediamo se la presenza di un disordine del neurosviluppo possa svolgere un ruolo permissivo in questo contesto. Sono in corso inoltre approfondimenti genetici e immunologici.

Bibliografia

1. Acute Necrotizing Encephalopathy Associated With SARS-CoV-2 Exposure in a Pediatric Patient Claudia Lazarte-Rantes 1 2, Julissa Guevara-Castañón 3, Lelia Romero 4, Daniel Guillén-Pinto 5
2. Good Outcome With Respect to Acute Necrotizing Encephalitis in Children Associated With Post-infectious SARS-CoV-2 Anayasmin Azmi 1, Anis Siham Zainal Abidin 2
3. Predicting factors for acute encephalopathy in febrile seizure children with SARS-CoV-2 omicron variant: a retrospective study
4. Ching-Min Tang # 1 2, Cheng-Yen Kuo # 1, Chen-Wei Yen 3 4, Jainn-Jim Lin 1 3 4 2, Yu-Chia Hsieh 3 5, Shao-Hsuan Hsia 2, Oi-Wa Chan 2, En-Pei Lee 2, Po-Cheng Hung 1 3, Huei-Shyong Wang 1 3, Kuang-Lin Lin 6 7, Cheng-Hsun Chiu 5 8

Encefalopatia di sviluppo ed epilettica in paziente con varianti bialleliche nel gene UFSP2: efficacia significativa della dieta chetogenica

C.A. Quaranta^{1,2}, M. Celario^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M.P. Zanaboni^{1,2}, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'adolescenza, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

² Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia, Pavia

La terapia dietetica chetogenica (KDT) è un'opzione terapeutica per il trattamento di pazienti con epilessia farmaco-resistente. Sebbene i meccanismi genetici/epigenetici alla base della sua efficacia non siano completamente elucidati, è stato dimostrato che la dieta comporti benefici in termini di neuroprotezione, neuromodulazione e riduzione della neuroinfiammazione

Bambino di 11 anni. All'età di 6 mesi sindrome di West, nei mesi successivi comparsa di CTCG ed episodi critici focali notturni farmaco-resistenti, introduzione di KDT a 24 mesi con controllo completo delle crisi. Rebound della frequenza critica alla sospensione della KDT all'età di 8 anni, con crisi focali notturne pluriquotidiane, mancata risposta alla terapia farmacologica anticrisi, parziale risposta alla KDT (compliance peggiorata). Al sequenziamento genomico individuazione di due varianti in verosimile eterozigosi composta nel gene UFSP2, in corso di approfondimento diagnostico mediante analisi dei fibroblasti

Disabilità intellettiva severa, disturbo dello spettro autistico grado III, disartria, lieve ipertono spastico agli arti, RT iperevocabili con aumento dell'area riflessogena, dismorfismi del volto

EEG scarsamente organizzato, anomalie parossistiche frontali destre, scariche generalizzate di PO in sonno spesso precedute da un'attività reclutante frontale bilaterale

Ampliamento degli spazi liquorali pericerebellari e perivermiani

Terapia pregressa: Vigabatrin, acido valproico, topiramato, clobazam, oxcarbazepina e KDT

Paziente con encefalopatia epilettica e dello sviluppo con risposta drammaticamente positiva alla KDT.

Inquadramento diagnostico ancora in approfondimento ma verosimilmente i meccanismi alla base del difetto genetico in studio potrebbero far supporre che la KDT in questo paziente sia considerabile come terapia di precisione

Bibliografia

1. De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. *Front Neurol.* 2023;14:1215618. Published 2023 Jul 10
2. Falsaperla R, Sortino V, Striano P, et al. Is ketogenic diet a 'precision medicine'? Recent developments and future challenges. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;48:13-16. doi:10.1016/j.ejpn.2023.11.002
3. Ni M, Afroz B, Xing C, et al. A pathogenic UFSP2 variant in an autosomal recessive form of pediatric neurodevelopmental anomalies and epilepsy. *Genet Med.* 2021;23(5):900-908. doi:10.1038/s41436-020-01071-z

Encefalite di Rasmussen – Presentazione clinica atipica

F. della Volpe¹, F. Toni², S. Mazzone¹, D.M. Cordelli¹, A. Russo¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria dell'età Pediatrica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Italia

²Programma Interaziendale di Neuroradiologia con tecniche ad elevata complessità, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Italia

Lo spettro fenotipico dell'encefalite di Rasmussen è andato negli anni allargandosi, inglobando quadri con caratteristiche cliniche meno definite in compresenza di caratteristiche istopatologiche alla biopsia cerebrale; contemporaneamente, anche i criteri diagnostici sono stati nel tempo modificati.

Bambina con esordio a 6 anni di crisi epilettiche focali farmacoresistenti caratterizzate da urla, sguardo impaurito, seguite da vomito e sonno postcritico; all'EEG attività epilettiforme intercritica e critica sulle derivazioni frontotemporali sinistre. Inizialmente sospettata una malformazione corticale temporale sinistra, in seguito riconosciuta come forma ad evoluzione ipotrofica con interessamento fronto-temporo-insulare sinistro, ponendo l'ipotesi di Encefalite di Rasmussen.

Intercritico nella norma, assenti deficit neurologici focali. Da agosto 2024 mioclono continuo avampiede destro, al back-averaging Epilessia Parziale Continua. Valutazione neuropsicologica: difficoltà nel recupero target lessicale, difficoltà nella memoria di lavoro; singola valutazione.

EEG: attività lenta polimorfa intermittente sulle derivazioni fronto-temporali sinistre che a tratti acquisisce caratteristiche di ritmicità. Back-averaging: Epilessia Parziale Continua.

RM: evoluzione ipotrofica delle regioni fronto-temporo-insulari sinistre; multiple iperintensità in T2FLAIR emisfero sinistro. PET: All'emisfero sinistro ipometabolismo temporale, insulare e periopercolare inferiore, esteso in area frontale mesiale sino al vertice, zona perirolandica e perisilviana.

Terapia: Valproato, Clobazam, Perampanel, Adalimumab

L'assenza nella storia clinica di deficit neurologici focali o di alterazioni delle funzioni cognitive progressive e l'atipicità dell'evoluzione temporale del quadro clinico pone notevoli difficoltà nella diagnosi. In considerazione del possibile trattamento chirurgico, tali casi con decorso atipico sono da considerarsi un sottotipo di Rasmussen oppure una diversa forma di encefalite?

Bibliografia

1. Villeneuve N, Lépine A, Girard N, Guedj E, Daquin G. Rasmussen's encephalitis: Early diagnostic criteria in children. *Rev Neurol (Paris)*. 2022 Sep;178(7):666-674. doi: 10.1016/j.neurol.2022.03.012. Epub 2022 May 11. PMID: 35568516.
2. Orsini A, Foadelli T, Carli N, Costagliola G, Masini B, Bonuccelli A, Savasta S, Peroni D, Consolini R, Striano P. Rasmussen's encephalitis: From immune pathogenesis towards targeted-therapy. *Seizure*. 2020 Oct;81:76-83. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.023. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32769034.
3. Kumar A, Krishnani H, Pande A, Jaiswal S, Meshram R.J. Rasmussen's Encephalitis: A Literary Review. *Cureus*. 2023 Oct 26;15(10):e47698. doi: 10.7759/cureus.47698. PMID: 38022088; PMCID: PMC10676233.

Epilessia e paraplegia spastica ereditaria associata al gene AP-4 (AP-4-HSP)

A. Raicich¹, M.F. Pelizza¹, J. Favaro¹, M. Nosadini¹, L. Capato¹, S. Sartori^{1,2}, I. Toldo¹

¹Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale – Università di Padova

²Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedale – Università di Padova

Le paraplegie spastiche ereditarie (HSP) costituiscono un gruppo di oltre 80 malattie neurodegenerative.¹ Mutazioni in omozigosi nei geni che codificano le subunità del complesso proteico adattatore 4 (AP-4), fondamentale nel traffico vescicolare, possono causare forme complesse di HSP associata a disturbi del neurosviluppo, convulsioni febbrili o epilessia.¹

Bambina di 5 anni, secondogenita (genitori non consanguinei), affetta da AP-4-HSP (mutazione in omozigosi del gene AP4S1), disturbo comportamentale (ipercinesia, head banging, oppositività), disabilità intellettiva severa ed epilessia focale (con crisi motorie e non motorie) dai 2 anni. Un fratello tredicenne affetto da AP-4-HSP, dagli 11 anni epilessia focale con crisi non motorie, ben controllate con Levetiracetam.

Microcefalia. Disabilità intellettiva severa. Diparesi spastica.

EEG critico (2 anni): crisi focale a partenza fronto-centro temporale destra; EEG intercritico: in sonnolenza e sonno occasionali bursts di anomalie epilettiformi bilaterali, prevalenti a livello frontale e parieto-temporale.

RM cerebrale (2 anni): dismorfismo del corpo calloso.

Terapia: Acido valproico

Più del 50% dei pazienti con AP-4-HSP presenta epilessia (farmacosensibile in più del 70% dei casi) con un quadro elettro-clinico eterogeneo (combinazione di crisi generalizzate e focali, solitamente farmacosensibili).^{1,2}

Il nostro caso e quello del fratello affetto mostrano una differente età d'esordio, presentazione clinica e risposta alla terapia anticrisi. Ad oggi in letteratura non sono descritti casi familiari con mutazione del gene AP4S1 e differente fenotipo elettro-clinico. Questo report può arricchire le conoscenze sui fenotipi elettro-clinici associati alla malattia e contribuire a migliorare le correlazioni genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Ebrahimi-Fakhari D, Teinert J, Behne R, Wimmer M, D'Amore A, Eberhardt K, Brechmann B, Ziegler M, Jensen DM, Nagabhyrava P, Geisel G, Carmody E, Shamshad U, Dies KA, Yuskaitis CJ, Salussolia CL, Ebrahimi-Fakhari D, Pearson TS, Saffari A, Ziegler A, Kölker S, Volkmann J, Wiesener A, Bearden DR, Lakhani S, Segal D, Udawadia-Hegde A, Martinuzzi A, Hirst J, Perlman S, Takiyama Y, Xiromerisiou G, Vill K, Walker WO, Shukla A, Dubey Gupta R, Dahl N, Aksoy A, Verhelst H, Delgado MR, Kremlikova Pourova R, Sadek AA, Elkhateeb NM, Blumkin L, Brea-Fernández AJ, Dacruz-Álvarez D, Smol T, Ghoumid J, Miguel D, Heine C, Schlump JU, Langen H, Baets J, Bulk S, Darvish H, Bakhtiari S, Kruer MC, Lim-Melia E, Aydinli N, Alanay Y, El-Rashidy O, Nampoothiri S, Patel C, Beetz C, Bauer P, Yoon G, Guillot M, Miller SP, Bourinaris T, Houlden H, Robelin L, Anheim M, Alamri AS, Mahmoud AAH, Inaloo S, Habibzadeh P, Faghihi MA, Jansen AC, Brock S, Roubertie A, Darras BT, Agrawal PB, Santorelli FM, Gleeson J, Zaki MS, Sheikh SI, Bennett JT, Sahin M. Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):2929-2944. doi: 10.1093/brain/awz307. Erratum in: *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):e33. doi: 10.1093/brain/awaa424. PMID: 32979048; PMCID: PMC7780481.
2. Bartolini E, Ferrari AR, Santorelli FM, Salluce C, Astrea G, Marinella G, Papoff FMA, Orsini A, Battini R. Combined generalized and focal epilepsy with reflex features in Adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegias: A cohort observational study. *Seizure*. 2024 Oct;121:186-193. doi: 10.1016/j.seizure.2024.08.009. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39208719.

Impatto della dieta chetogena sulla gestione dell'epilessia resistente in un caso pediatrico di deficit di adenil-succinato liasi

C. Greco³, M. Mastrangelo², R. Bove³, G. Ricciardi³, L. Pollini³, V. Leuzzi^{2,3}, F. Pisani^{2,3}

¹Dipartimento Materno-Infantile-Sapienza Università di Roma

²UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze/Salute Mentale, AOU Policlinico Umberto I, Roma

³Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Il deficit di adenil-succinato liasi (ADSL) è una rara patologia metabolica che può causare encefalopatia epilettica resistente ai farmaci. La dieta chetogena (KD) è considerata un'opzione terapeutica nei casi di epilessia farmaco-resistente. Questo abstract descrive il caso clinico di un paziente pediatrico di 13 anni con deficit di ADSL, valutando l'impatto della KD sui sintomi epilettici.

Il paziente, con storia di epilessia resistente e grave ritardo psicomotorio, ha sperimentato una varietà di crisi epilettiche, mai adeguatamente controllate dai farmaci. A settembre 2018, è stata introdotta la dieta chetogena, riscontrando una riduzione nella frequenza degli episodi critici.

All'esame neurologico, il paziente presenta tetraparesi spastico-distonica, nel contesto di un grave ritardo neuro-motorio e cognitivo.

L'EEG mostra attività parossistiche plurifocali, associato a considerevoli alterazioni della maturazione del segnale EEG.

La risonanza magnetica (RM) evidenzia atrofia cortico-sottocorticale diffusa.

Il paziente ha ricevuto una terapia combinata con farmaci anti-crisi e KD, con mantenimento di chetonemia tra 1,5 e 3 mmol/L.

L'introduzione della KD ha determinato una riduzione degli episodi critici, migliorando parzialmente il controllo della sintomatologia epilettica. Tuttavia, data la complessità della patologia e la risposta variabile, è essenziale un monitoraggio continuo e un approccio terapeutico individualizzato. La KD sembra proponibile come una possibile terapia aggiuntiva per l'epilessia nel deficit di ADSL, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per definire le sue indicazioni e limitazioni in tali condizioni rare.

Bibliografia

1. Mastrangelo M, Alfonsi C, Screpanti I, Masuelli L, Tavazzi B, Mei D, Giannotti F, Guerrini R, Leuzzi V. Broadening phenotype of adenylosuccinate lyase deficiency: A novel clinical pattern resembling neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 Aug 21;21:100502. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100502. PMID: 31467849; PMCID: PMC6713842.
2. Mastrogiorgio G, Macchiaiolo M, Buonomo PS, Bellacchio E, Bordi M, Vecchio D, Brown KP, Watson NK, Contardi B, Cecconi F, Tartaglia M, Bartuli A. Clinical and molecular characterization of patients with adenylosuccinate lyase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Mar 1;16(1):112. doi: 10.1186/s13023-021-01731-6. PMID: 33648541; PMCID: PMC7919308.

Epilessia e ritardo psicomotorio in paziente con mutazione del gene KCNH1: caratterizzazione clinica ed elettroencefalografica

M. Portesi¹, S. Pinghini¹, E.M. Fazzi^{1,3}, L. Giordano², G. Milito²

1 Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

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

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

Varianti patogenetiche in eterozigosi del gene KCNH1 sono associate a sindrome di Zimmermann-Laband (ZLS) e sindrome di Temple-Baraitser (TBS), condizioni che presentano, tra le caratteristiche fenotipiche, disabilità intellettiva ed epilessia¹. Sono stati recentemente² descritti individui con un fenotipo più sfumato, non ascrivibile alle due sindromi, accomunati da epilessia e ritardo dello sviluppo psicomotorio, come il caso che viene presentato.

Bambino di 9 anni con chiazze ipercromiche, vizio refrattivo e nistagmo asimmetrico insorto a 3 mesi, ritardo dello sviluppo psicomotorio e difficoltà di autoregolazione. Ad 8 mesi convulsioni febbrili complesse e a 11 mesi posta diagnosi di epilessia con crisi generalizzate e avviata terapia antiepilettica, con parziale beneficio; negli anni persistenza di episodi critici con frequenza pluriannuale. Attualmente in terapia con acido valproico ed etosuccimide, con controllo delle crisi da circa tre mesi ed EEG caratterizzato da anomalie multifocali localizzate e diffuse attivate dal sonno.

Esame obiettivo neurologico nella norma, RM encefalo con lieve assottigliamento del corpo calloso; NGS per disabilità intellettiva, nella norma; analisi molecolare gene SCN1A, negativa; Esoma con riscontro di mutazione del gene KCNH1 (variante c.1069C>Tp.(Arg357Trp)).

In letteratura sono ad oggi descritti 51 casi di mutazioni KCNH1, 42 dei quali con epilessia e solamente 1 con la stessa variante³ del paziente in oggetto. Obiettivo del nostro lavoro è confrontare le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche del nostro paziente con i dati presenti in letteratura, per valutare eventuale presenza di caratteristiche patognomiche.

Bibliografia

1. Mastrangelo M, Scheffer IE, Bramswig NC, Nair LD, Myers CT, Dentici ML, Korenke GC, Schoch K, Campeau PM, White SM, Shashi V, Kansagra S, Van Essen AJ, Leuzzi V. "Epilepsy in KCNH1-related syndromes". *Epileptic Disord.* 2016 Jun 1;18(2):123-36. doi: 10.1684/epd.2016.0830.
2. Mao-Qiang Tian, Ren-ke Li et al. "Phenotypic expansion of KCNH1-associated disorders to include isolated epilepsy and its associations with genotypes and molecular sub-regional locations." *CNS Neurosci Ther.* (2023) 29:270–81. doi: 10.1111/cns.14001.
3. Chand P, Sulaiman A, Kirmani S. "Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 1 (KCNH1) Missense Mutation Causing Epileptic Encephalopathy And Autistic Behaviour". *J Pak Med Assoc.* 2023 Sep;73(9):1894-1896. doi: 10.47391/JPMA.6766.

Sindrome degli spasmi epilettici a esordio precoce: un caso di encefalopatia da GFM1

I. Scalabrini, I. Filareto, F. Leone

U.O Neuropediatria Ospedale Ramazzini Carpi

XY, nato da genitori non consanguinei tramite FIVET omologa. Accesso presso il PS a 5 mesi di vita per riferita comparsa di pianto inconsolabile, rifiuto dell'alimentazione, movimenti di inarcamento del capo e del tronco. Da circa un mese perdita della lallazione e riduzione del controllo del capo. EON: marcata irritabilità, ipotonia assiale, ipertono degli AA, movimenti oculari anomali, episodi di caduta del capo, movimenti distonici degli arti associati a opistotono del tronco. EE: lieve lattacidemia, emocromo, funzionalità epatorenale, indici di citolisi e ammonio nella norma. Puntura lombare: glicorrachia, aumento dei lattati si liquor. Indagini metabiologiche:(AA plasmatici, acidi organici urinari, acilcarnitine plasmatiche) non significative. RM encefalo: riduzione quantitativa biemisferica della sostanza bianca, aspetto dismorfico del ponte e del corpo calloso. V-EEG V/S: grave disturbo dell'elettrogenesi con presenza di anomalie multifocali e generalizzate seguite da depressione dell'AEC. Trial vitaminico con piridossina e piridossalfofosfato senza modificazione del tracciato. Impostata terapia anticrisi con LEV a dosaggio crescente sino a 40mg/kg in assenza di risposta clinica, seguiva add on con vigabatrin con parziale beneficio. L'analisi dell'esoma eseguita a scopo di ricerca ci restituisce dopo 2 mesi dall'esordio la presenza di 2 varianiti patogenetiche del gene GFM1. Le mutazioni del gene GFM1 causanti alterazioni della catena respiratoria mitocondriale si associano a forme di encefalopatia grave rapidamente progressive e ad esito infausto con sintomi clinici sovrapponibili al caso riportato. La diagnosi genetica precoce ci ha permesso un più accurato meagment del paziente basato sui pochi casi descritti in letteratura e di fornire un counseling adeguato alla famiglia.

Bibliografia

1. Barcia G, Rio M, Assouline Z, Zangarelli C, Gueguen N, Dumas VD, Marcorelles P, Schiff M, Slama A, Barth M, Hully M, de Lonlay P, Munnich A, Desguerre I, Bonnefont JP, Steffann J, Procaccio V, Boddaert N, Rötig A, Metodiev MD, Ruzzenente B. *Clinical, neuroimaging and biochemical findings in patients and patient fibroblasts expressing ten novel GFM1 mutations. Hum Mutat. 2020 Feb;41(2):397-402. doi: 10.1002/humu.23937. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31680380.*
2. You C, Xu N, Qiu S, Li Y, Xu L, Li X, Yang L. *A novel composition of two heterozygous GFM1 mutations in a Chinese child with epilepsy and mental retardation. Brain Behav. 2020 Oct;10(10):e01791. doi: 10.1002/brb3.1791. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32776492;*

Crisi a semeiologia minima nel secondo mese di vita: quali ipotesi diagnostiche

V. Morabito¹, R. Previtali², G. Palermo¹, M. Iascone³, S. Bertoli⁴, S. Pontesilli⁵, A. Baronti⁶, B. Parma⁷, G. Colnaghi⁸, A. Selicorni⁷, P. Veggiotti²

¹ UOC Neuropsichiatria Infantile, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

² Ospedale dei bambini "Vittore Buzzi", U.O.C Neurologia Pediatrica, Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

³ USSD Laboratorio di Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

⁴ International Center for the Assessment of Nutritional Status (ICANS), Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente (DEFENS), Università degli Studi di Milano

⁵ UOC Radiologia Diagnostica ed Interventistica, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁶ Università degli Studi dell'Insubria, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Ospedale F. Del Ponte, Varese

⁷ UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁸ Servizio Dietetico, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

La sindrome da deficit di GLUT1, è una condizione genetica rara che può presentarsi con crisi epilettiche, disabilità intellettiva e disturbi del movimento.¹

Descriviamo il caso di una lattante di 2 mesi con episodi di cianosi periorale, staring, ipertono seguiti da sonnolenza o iporeattività ad insorgenza dopo i pasti o al risveglio. Descritti movimenti oculari multidirezionali e occhiotesta tipo saccadi congiunte ripetute. Nata a termine da parto eutocico. Familiarità negativa per epilessia. Obiettività neurologica, ecografia cerebrale ed EEG nella norma. In sospetta BRUE eseguito polisonnogramma con riscontro di apnee ostruttive. A tre settimane dall'esordio comparsa di clonie all'arto superiore e alla palpebra di destra. Ripetuto EEG che mostra crisi focali elettrocliniche ad insorgenza dalla regione temporo-centrale di destra di durata 2 minuti, seguite da depressione post-critica e desaturazione. In sospetto di SeLFIE introdotta Carbamazepina fino a 20 mg/kg/die e aggiunto Levetiracetam 20 mg/kg/die per persistenza delle crisi. EEG intercritico ben organizzato con anomalie epilettiche sulle regioni centro-temporali bilaterali indipendenti. RM mostra assottigliamento del corpo calloso, eccessiva iperintensità T2 della sostanza bianca anteriore, ampliamento di spazi subaracnoidei anteriori. Immediata esecuzione di WES con rapido riscontro di variante patogena nel gene *SLC2A1*. Confermata diagnosi di sindrome da deficit del GLUT1 con rachicentesi (glicorrachia 27 mg/dl, glicemia 112 mg/dl, ratio 0,24). Iniziata dieta chetogenica rapporto 2:1 con buona evoluzione.

La diagnosi precoce della sindrome da deficit del GLUT1 ha un impatto sull'outcome grazie all'inizio della terapia di precisione², ma è insidiosa in quanto le crisi a manifestazione minima possono essere difficili da riconoscere.

Bibliografia

1. Olivetto, Sara et al. "Glut1 deficiency syndrome throughout life: clinical phenotypes, intelligence, life achievements and quality of life in familial cases." *Orphanet journal of rare diseases* vol. 17,1 365. 24 Sep. 2022, doi:10.1186/s13023-022-02513-4
2. Akman, Cigdem Inan et al. "Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment." *The Journal of pediatrics* vol. 171 (2016): 220-6. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.030

Inquadramento diagnostico e valutazione terapeutica complessi in bambina con epilessia focale e disturbo del movimento

I. Cursio¹, E. Cesaroni¹, S. Cappanera¹, S. Siliquini¹, G. Pantalone¹, F. Santorelli² C. Marini¹

1 SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, AOU delle Marche, Ancona

2 Unità Operativa Complessa di Medicina Molecolare per le Malattie Neurodegenerative e Neurogenetiche, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)

L'epilessia e i disturbi del movimento, hanno nota base genetica comune, tuttavia l'ampia variabilità fenotipica non consente una correlazione specifica. In particolare, varianti eteroplasmatiche MT-TP sono state associate con miopia, sindrome MERRF, emicrania, retinopatia pigmentosa, atassia cerebellare. Bambina di 4 anni con familiarità per epilessia e problemi cardiologici. Esordio crisi focali a 2 anni 8 mesi. Pannello NGS 700 geni: VOUS non significativa. A 3 anni e 2 mesi comparsa di atassia subacuta, eloquio poco fluido, tremori e discinesie distali agli arti. Dubbia correlazione con rallentamento EEG; esami laboratoristici e strumentali in urgenza, nella norma. Risoluzione spontanea con ricomparsa episodica di disequilibrio e alterazione eloquio. Esoma clinico: variante eteroplasmatica (6.9%) in un esone non codificante di MT-TP m.15982A>G. Array CGH: nella norma. Ripetuta neuroimaging: nella norma.

Esame Neurologico_nella norma, episodico disturbo del movimento.

Video EEG con punta e polipunta-onda fronto-centro-temporali bilaterali ad andamento subcontinuo in sonno.

RM Encefalo 1.5 T a 3 anni e dopo 6 mesi, con spettroscopia: nella norma.

erapia Acido Valproico non efficace, poi sospeso, inseriti Levetiracetam e Clobazam, non efficaci. Iniziato Metilprednisolone ev secondo protocollo “Rescue ESES” con beneficio globale.

Descriviamo un caso clinico complesso, in cui epilessia e disturbo del movimento non appaiono chiaramente correlati, e non è stata rilevata origine eziologica strutturale o genetica certa. Quale inquadramento diagnostico più appropriato? Quale più opportuna gestione terapeutica? Si propone il caso per discussione collegiale.

Bibliografia

- 1. A L Mitchell et al. Sequence variation in mitochondrial complex I genes: mutation or polymorphism? J Med Genet 006;43:175-179*
- 2. Blakely EL et al. Pathogenic mitochondrial tRNA point mutations: nine novel mutations affirm their importance as a cause of mitochondrial disease. Hum Mutat. 2013 Sep;34(9):1260-8. doi: 10.1002/humu.22358.*
- 3. B. Munckhof et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicenter randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES*) Trials (2020) 21:957 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04874-2>*

Sindrome da deficit di Caspr2 di difficile gestione con crisi focali a lato alterno e disturbo dello spettro autistico

L. Cepelli¹, E. Cesaroni², C. Palka¹, G. Prezioso¹, F. Chiarelli¹, C. Marini², S. Matricardi¹

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti e Pescara

²SOD di Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti Ancona

Gestione di sindrome da deficit di Caspr2 ^[1,2] con epilessia focale farmaco-resistente e disturbo dello spettro autistico.

Bambina di 8.5 anni, con ritardo globale dello sviluppo dai primi mesi di vita ed esordio dell’epilessia a 17 mesi, con crisi focali motorie ad elevata frequenza.

L’EEG intercritico caratterizzato da attività di fondo theta monomorfa con anomalie lente ed epilettiformi fronto-temporali con alterna prevalenza di lato. L’EEG ictale con crisi focali a lato alterno a partenza fronto-temporale. L’esame di RM encefalo 3 tesla normale, così come le indagini metaboliche.

L’esame genetico di CGH-array documenta eterozigosi composta del gene CNTNAP2.

Le crisi persistono a frequenza pluriquotidiana nonostante numerose modifiche terapeutiche con farmaci anticrisi in varia associazione e successione, e dieta chetogena. Progressiva evidenza di disturbo dello spettro autistico. Reazione da ipersensibilità a carbamazepina e lamotrigina. Dai 2 anni e mezzo, con introduzione di zonisamide periodo di libertà da crisi per 4 anni, con miglioramento delle capacità cognitivo-comportamentali. Successivamente recidiva di crisi pluriquotidiane e peggioramento del disturbo del neurosviluppo con declino cognitivo, lenta acquisizione di alcune competenze grosso-motorie, linguaggio espressivo assente, scarsa interazione relazionale, difficoltà prassiche e di coordinazione oculo-manuale. Il caso evidenzia l’ereditarietà genetica complessa, la variabilità nell’espressione clinica della sindrome da deficit di Caspr2 e il pattern ictale peculiare, nonché il ruolo dell’andamento dell’epilessia nell’espressività del disturbo del neurosviluppo.

Bibliografia

1. D’Onofrio G, et al., *Genotype-phenotype correlation in contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP-2) developmental disorder. Hum Genet. 2023 Jul;142(7):909-925. doi: 10.1007/s00439-023-02552-2. Epub 2023 May 14. PMID: 37183190; PMCID: PMC10329570.*
2. Barcia G, et al., *Exploring the clinical spectrum of CNTNAP2-related neurodevelopmental disorders: A case series and a literature appraisal. Eur J Med Genet. 2024 Oct 16;72:104979. doi: 10.1016/j.ejmg.2024.104979. Epub ahead of print. PMID: 39423951.*

Episodi parossistici di dubbia natura in paziente con crisi epilettiche febbrili nel primo anno di vita: inquadramento nosologico ed eziologico?

L. De Gaetano¹, C. Reale¹, P. Gallotta¹, M.F. Fichera¹, C. Marino¹, F. Offredi¹, M. Marangone¹, A. Cossu¹⁻², B. Dalla Bernardina², F. Darra¹⁻², G. Cantalupo¹⁻², J. Proietti¹⁻²

1. UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata, Verona, Italia

2. Centro di Ricerca Epilessie in Età Pediatrica (CREP), Verona, Italia

Paziente di 16 mesi, femmina, senza antecedenti familiari e personali di rilievo. All'età di 6 mesi, dopo vaccinazione, presenta una crisi epilettica, prolungata, in veglia, tonico-clonica. TC encefalo, EEG e sviluppo nella norma.

Segue benessere fino ai 9 mesi, quando compaiono episodi, in apiressia, caratterizzati da improvvisa ipotonia e iporeattività, due dei quali durante il bagnetto, di durata inferiore a 2 minuti, inizialmente plurisettimanali poi quotidiani-pluriquotidiani. Due settimane dopo l'esordio, in corso di ricovero, registrati due di questi episodi: non chiare modifiche dell'attività elettrica nella fase iniziale, successiva comparsa di attività delta diffusa più ampia su vertice e regioni fronto-centrali, che persiste per 1-2 minuti dopo la risoluzione delle manifestazioni cliniche. Glicemia, frequenza cardiaca, pressione e saturazione stabili durante gli eventi. Nello stesso ricovero compare iperpiressia e vengono registrate, in sonno, due chiare crisi epilettiche tonico-vibrotorie. EEG intercritico testimone unicamente di attività inabituale a "dente di sega" sul vertice. Avviata terapia con Acido Valproico. In corso di trattamento non più episodi di ipotonia e iporeattività né crisi. Obiettività neurologica nella norma. Facies sui generis: epicanto, impianto auricolare basso.

Ultime valutazioni neuropsicologiche testali a 12 mesi d'età nella norma; segnalata facile saturabilità.

RMN encefalo con angio-RM nella norma.

Pannello NGS per Epilessia negativo, CGH-Array in corso.

Riteniamo che il caso presenti elementi suggestivi di un'eziologia genetica, finora non identificata. Portiamo in particolare in discussione le caratteristiche video-EEG-poligrafiche degli episodi parossistici registrati, per avere un parere sulla natura e l'inquadramento degli stessi.

GENETICA

Terapia con everolimus in un paziente con Sindrome Polidramnios-Megaloencefalia-Epilessia Sintomatica (PMSE) con epilessia farmacoresistente

L. Adami¹, R. Previtali^{1,2}, L. Spaccini³, E. Alfei², P. Veggiotti^{1,2}

1. Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

2. UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

3. Unità di Genetica Clinica, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italia

Presentiamo il caso di un bambino di 8 anni, nato da genitori consanguinei di primo grado, con distress respiratorio, ipotonia, iporeflexia e suzione debole alla nascita ed esordio di epilessia a 4 mesi, caratterizzata da crisi toniche a grappolo di 2-3 minuti. La RM cerebrale mostrava aspetti polimalformativi corticali, tra cui polimicrogiria, più marcata nelle regioni perisilviane a sinistra.

Durante l'infanzia, si è delineato un quadro di epilessia farmacoresistente, rendendo necessari diversi schemi di politerapia con antiepilettici come fenobarbital, levetiracetam, clobazam, topiramato, vitamina B6, valproato, lorazepam, lacosamide e felbamato. VEEG seriati evidenziavano una grave disorganizzazione dell'attività di fondo e frequenti anomalie epilettiformi multifocali, con prevalenza nell'emisfero sinistro.

Il bambino presenta un grave ritardo dello sviluppo psicomotorio con disturbo del movimento.

L'analisi WES ha identificato una variante patogenetica in omozigosi del gene *STRADA*, associata alla sindrome PMSE¹ (Polidramnios-Megaloencefalia-Epilessia Sintomatica).

Il gene *STRADA* codifica per la pseudochinasi *STRADA*, un inibitore della via di segnalazione mTOR. Considerata l'efficacia riportata in precedenti studi sul trattamento con sirolimus^{2,3}, inibitore di mTOR, abbiamo aggiunto everolimus in add-on alla politerapia antiepilettica. Iniziato a 7 anni, con un dosaggio crescente fino a 5 mg/die, everolimus ha portato il paziente allo stato di libertà da crisi epilettiche.

Questo è il primo caso documentato di PMSE trattato con everolimus, con risultati preliminari promettenti nella riduzione delle crisi e suggerendo una potenziale efficacia di questa terapia off-label in disturbi correlati a mTOR, estendendo le possibili indicazioni oltre il suo utilizzo consolidato nel trattamento della Sclerosi Tuberosa.

Bibliografia

1. Bi W, Glass IA, Muzny DM, Gibbs RA, Eng CM, Yang Y, Sun A. Whole exome sequencing identifies the first *STRADA* point mutation in a patient with polyhydramnios, megalencephaly, and symptomatic epilepsy syndrome (PMSE). *Am J Med Genet A*. 2016 Aug;170(8):2181-5. doi: 10.1002/ajmg.a.37727. Epub 2016 May 12. PMID: 27170158.
2. Parker WE, Orlova KA, Parker WH, Birnbaum JF, Krymskaya VP, Goncharov DA, Baybis M, Helfferich J, Okochi K, Strauss KA, Crino PB. Rapamycin prevents seizures after depletion of *STRADA* in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med*. 2013 Apr 24;5(182):182ra53. doi: 10.1126/scitranslmed.3005271. PMID: 23616120; PMCID: PMC3720125.
3. Ancora C, Marchi M, Bonardi CM, Sartori G, Lopreiato R, Zuccarello D, D'Errico I, Nosadini M, Sartori S, Boniver C, Toldo I, Salviati L. Electroclinical Features in Two Novel *STRADA* Patients and a Functional Yeast Assay for the Validation of Missense *STRADA* Mutations. *Pediatr Neurol*. 2023 Nov;148:152-156. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.018. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37722301

Alterazione del comportamento, deficit di memoria e crisi autonome in paziente con mutazione de novo del gene NSD2.

A. Crucianelli¹, E.M. Zamperoli¹, P. Gallotta¹, C. Marino¹, P. Palmieri¹, E. Sangiorgi¹, G. Zuin¹, M. Marangone¹, F. Offredi¹, A. Cossu^{1,2}, E. Fontana^{1,2}, J. Proietti^{1,2}, B. Dalla Bernardina², G. Cantalupo^{1,2}, F. Darra^{1,2}, E. Fiorini^{1,2}

¹ U.O.C Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata, Verona, Italia.

² CREP – Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica (CREP), Verona, Italia.

Bambina di 6 anni con esordio subacuto di deficit della memoria ed episodi di vomito ricorrenti inizialmente misdiagnosticati come espressione di MRGE e successivamente riconosciuti come crisi epilettiche.

Dopo 3 mesi, incremento in frequenza degli episodi critici divenuti pluriquotidiani e rivelatisi farmacoresistenti, caratterizzati da pallore, aura epigastrica, conati, talora associati a cefalea e nistagmo. Contestualmente, emergevano disturbo del comportamento, alterazione del ritmo sonno-veglia e disturbo della marcia. Alla RM encefalo, iperintensità di segnale FLAIR in sede temporomesiale bilaterale. Rachicentesi e TC total body nella norma. Profilo neuropsicologico nella norma, se non per fragilità nella memoria, nella modulazione comportamentale, nella permanenza sul compito. Sulla base dell'evoluzione del quadro clinico si poneva diagnosi di Encefalite Autoimmune sieronegativa (1). In aggiunta ai farmaci anticomiziali introdotti (LEV, PHT, LCS, PB, CBZ, CLB), veniva avviata terapia con Metilprednisolone (30mg/kg/die) e successivamente IgEV (2g/kg in 3-4 giorni), con parziale miglioramento. Attualmente paziente in terapia con Fenobarbital, Clobazam e Lamotrigina. Permangono deficit di memoria, disturbo comportamentale e cluster di crisi plurimensili. Sospetta pubertà precoce. L'analisi genetica dell'esoma ha riscontrato una mutazione missenso de novo del gene NSD2, associata alla Sindrome di Rauch-Steindl (2). Alla luce della semeiologia elettroclinica delle crisi e dell'incompleta remissione della sintomatologia, proponiamo alla discussione la diagnosi differenziale tra un'etiologia autoimmune (indipendente o no dall'etiologia genetica?) e un esordio tumultuoso di sindrome genetica, e chiediamo suggerimenti per possibili ulteriori indagini e strategie terapeutiche.

Bibliografia

1. Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. Epub 2016 Feb 20.
2. Zanoni P et al. Loss-of-function and missense variants in NSD2 cause decreased methylation activity and are associated with a distinct developmental phenotype. *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1474-1483. doi: 10.1038/s41436-021-01158-1. Epub 2021 May 3.

Encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazioni geni SCN1A e KCNQ3: correlazione elettro-clinica/genetica e indicazioni terapeutiche

G. Di Maggio¹, M.T. Di Claudio¹, U. Costantino¹, F. Mandato^{1,2}, F. Rovito^{1,2}, F. Ciccone³, O. Palumbo⁴, P. Palumbo⁴, M. Pugliatti², M. Carella⁴, G. d'Orsi¹

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg).

²Università degli Studi di Ferrara.

³Servizio di Psicologia Clinica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg).

⁴UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (Fg).

Inquadramento diagnostico di encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazioni geni SCN1A e KCNQ3. Paziente di 9 anni, con disabilità intellettiva, disturbo del comportamento, ed epilessia generalizzata dall'età di due anni con crisi, febbrili e non, di tipo mioclonico e tonico-clonico, diurne e morfeiche. Un recente monitoraggio Video-EEG/poligrafico ha documentato: 1- anomalie epilettiformi diffuse, svelate da sonno NREM ben strutturato. 2- registrazione in sonno NREM di 8 episodi critici caratterizzati clinicamente da revulsione oculare e movimenti rapidi ritmici ai quattro arti a fronte di un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da un'attività parossistica diffusa, della durata di circa 10 secondi, associata a potenziali muscolari rapidi di tipo mioclonico prevalenti sul muscolo deltoide di sinistra; concomitante incremento del ritmo cardiaco con ipopnea. Gli episodi critici si sono mostrati resistenti negli anni a molteplici tentativi farmacologici, e l'introduzione della fenfluramina all'età di 4 anni ha permesso un controllo delle crisi epilettiche diurne. Un fratello gemello presenta un quadro elettro-clinico in parte simile (crisi epilettiche morfeiche di tipo tonico con anomalie epilettiformi focali e diffuse), mentre una sorella, 20 anni, e due fratelli, 18 e 15 anni, presentano un pattern elettro-clinico riconducibile ad una epilessia generalizzata genetica farmacosenesibile. Il paziente presenta mutazioni dei geni SCN1A e KCNQ3, come il fratello gemello, mentre nella restante fratria e nel padre, asintomatico, è stata riscontrata una mutazione del gene KCNQ3. Proponiamo la discussione sulla correlazione elettro-clinica/genetica in una famiglia con mutazioni dei geni SCN1A e KCNQ3 e sul ruolo della fenfluramina e futuro approccio terapeutico.

Bibliografia

1. BA Neubauer et al. *KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes* *Neurology*. 2008 Jul 15;71(3):177-83.
2. Jiangwei Ding et al. *SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis*. *Front Neurol*. 2021 Dec 24;12:743726.
3. Lieven Lagae et al. *Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254.

Caratterizzazione clinico-epilettologica della Sindrome da Mega-Corpo Calloso con Ipoplasia Cerebellare e Malformazioni Corticali (MCC-CH-CM) (OMIM #618273) associata a varianti del gene MAST1

M. Malaspina¹, M. Picilli¹, E. Roller¹, G. Olivieri², D. Martinelli², E. Agolini³, M. Perulli¹, M. Quintiliani¹, M.L. Gambardella¹, A. Novelli³, D.I. Battaglia¹

1 Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

2 UOC di Malattie Metaboliche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia;

3 Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca di Citogenomica Traslazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italia.

Varianti del gene MAST1 sono state recentemente associate alla sindrome Mega-corpo calloso con ipoplasia cerebellare e malformazioni corticali (MCC-CH-CM) (OMIM #618273) in pazienti con malformazioni cerebrali, disabilità intellettiva, paralisi cerebrale ed epilessia ad esordio in età prescolare. Il quadro elettro-clinico non è meglio descritto in letteratura.

Presentiamo il caso di un paziente di 16 anni, seguito dai 22 mesi presso il nostro Centro. A 3 mesi ipotonia ed esordio con crisi focali a cadenza plurisettimanale, per cui avviava terapia con Acido Valproico con scarso beneficio. A 2 anni in add-on Levetiracetam e Clobazam (quest'ultimo sospeso a 5 anni). Negli anni seguivano le note crisi focali e crisi tonico-cloniche bilaterali, pluriannuali, prevalentemente in apiressia. Silenzio critico dai 15 anni.

EEG intercritico: Attività inabituale cuspidale a 7 Hz a morfologia alfa-like alto-voltata sulle regioni fronto-centrali e del vertice; Punte e Punte-Onda sulle medesime regioni attivate dal sonno.

Quadro clinico-neurologico: disabilità cognitiva profonda (averbale) e tetraparesi spastica. Parametri auxologici adeguati all'età.

RM: mega-corpo calloso, ipoplasia cerebellare e troncoencefalica, impianto basso del tentorio, dilatazione quarto ventricolo, cisti del setto pellucido e Cavum Vergae.

Esoma (9 anni): MAST1, c.1549G>A (p.Gly517Ser) de novo in eterozigosi.

Il nostro caso offre una prospettiva clinico-elettroencefalografica dettagliata; contribuisce alla descrizione del fenotipo della sindrome. È tuttavia necessaria la descrizione di ulteriori casi per confermare la correlazione tra il gene e le caratteristiche epilettologiche. Suggestisce di estendere la ricerca di MAST1 dinanzi a paziente con ipotonia, pattern EEG con ampia attività alfa-like anteriore, crisi a esordio infantile, ipoplasia cerebellare e mega-corpo calloso.

Bibliografia

1. Tripathy R et al, Mutations in MAST1 Cause Mega-Corpus-Callosum Syndrome with Cerebellar Hypoplasia and Cortical Malformations. *Neuron*. 2018 Dec 19;100(6):1354-1368.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.044. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30449657; PMCID: PMC6436622.
2. Sloboda N et al, MAST1-related mega-corpus-callosum syndrome with central hypogonadism. *Eur J Med Genet*. 2023 Nov;66(11):104853. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104853. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37758169.
3. Rodríguez-García ME, Cotrina-Vinagre FJ, Gómez-Cano MLÁ, Martínez de Aragón A, Martín-Hernández E, Martínez-Azorín F. MAST1 variant causes mega-corpus-callosum syndrome with cortical malformations but without cerebellar hypoplasia. *Am J Med Genet A*. 2020 Jun;182(6):1483-1490. doi: 10.1002/ajmg.a.61560. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32198973.

Analisi dell'esoma su biopsia cutanea in un caso di encefalopatia dello sviluppo ed epilettica: conferma molecolare di un sospetto mosaicismo

L. Musante¹, E. Paccagnella¹, F. M. Murru², M. Bin³, G. M. Di Marzio³, P. Costa³, M. Carrozzi³, C. Zanusi³

¹ S.C. Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

² S.C. Radiologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

³ S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

La causa genetica di un'encefalopatia dello sviluppo ed epilettica rimane non determinata in circa la metà dei casi. Sempre più evidenze portano all'attenzione il mosaicismo come possibile spiegazione di casi irrisolti.

Un bambino di 5 anni con storia pre/perinatale negativa giunge alla nostra attenzione all'età di 6 mesi per una prima crisi in febbre. Nei mesi successivi compaiono crisi polimorfe in apiressia ed episodi emiplegici di difficile inquadramento scatenati dall'immersione in acqua tiepida. Si manifesta un rallentamento nello sviluppo psicomotorio. La terapia farmacologica controlla parzialmente le crisi epilettiche, le manifestazioni riflesse scompaiono. Il cariotipo molecolare e l'analisi dell'esoma risultano negativi. Nel secondo anno di vita si evidenzia una macrocrania e a livello cutaneo si osserva una progressiva estensione di strie ipopigmentate che alla prima visita dermatologica effettuata a 4 mesi, al momento della loro comparsa, erano limitate ad alcune aree e segno cutaneo isolato. L'analisi dell'esoma su DNA estratto da biopsia cutanea rivela una mutazione a mosaico a carico del gene *mTOR* (NM_004958.4: c.4448G>A, p.Cys1483Tyr).

Ipotonia e ritardo psicomotorio.

EEG all'esordio normale. Successiva comparsa di anomalie parossistiche multifocali ad attivazione in sonno con transitoria compromissione dell'organizzazione globale del tracciato.

Alla prima RMN encefalo eseguita all'età di 8 mesi non vengono descritte anomalie. La ripetizione dell'esame a due anni mostra eterotopie corticali.

Terapia: Lamotrigina, acido valproico, clonazepam.

Portiamo alla discussione le peculiarità del fenotipo, all'esordio e nella sua evoluzione, e la rilevanza dell'analisi dell'esoma su DNA da cute nel sospetto di mosaicismo.

Bibliografia

1. Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC, Guerrini R, McTague A. Developmental and epileptic encephalopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Sep 5;10(1):61. doi: 10.1038/s41572-024-00546-6. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Sep 13;10(1):66. doi: 10.1038/s41572-024-00558-2. PMID: 39237642
2. Happ HC, Carvill GL. A 2020 View on the Genetics of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Epilepsy Curr*. 2020 Mar;20(2):90-96. doi: 10.1177/1535759720906118. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166973; PMCID: PMC7160871
3. Carmignac, V., Mignot, C., Blanchard, E. et al. Clinical spectrum of *MTOR*-related hypomelanosis of Ito with neurodevelopmental abnormalities. *Genet Med* 23, 1484–1491 (2021)

Crisi in cluster e stato comatoso in adolescente: encefalopatia epilettica a esordio precoce a possibile eziologia genetica

E. Pozzati¹, M. S. Vari², M. M. Mancardi¹, E. Canale¹, E. Amadori¹, L. Nobili¹, D. Pirlo³, M. Severino⁴, V. Capra⁵, P. Striano²

¹UO Neuropsichiatria infantile, IRCCS G. Gaslini, Genova

²UO Neurologia pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova

³UO Semintensiva, dipartimento di emergenza-urgenza, IRCCS G. Gaslini, Genova

⁴UO Neuroradiologia, IRCCS G. Gaslini, Genova

⁵UO Genetica clinica, IRCCS G. Gaslini, Genova

Adolescente con epilessia a esordio precoce, successiva evoluzione con crisi convulsive in cluster associate/seguite a stati comatosi prolungati, intervallati da lunghi periodi di benessere.

Ragazzo di 13 anni, esordio a 19 mesi di crisi a verosimile esordio focale con evoluzione in tonico-clinico bilaterale. A 8 e 10 anni, in assenza di terapia, crisi in cluster associate ad alterazione dello stato di coscienza della durata di 10-15 giorni, seguiti da benessere. Nuova ricorrenza del cluster a 12 anni, associato a grave e prolungata alterazione dello stato di coscienza. Graduale ripresa dello stato di coscienza con incerta relazione alle modifiche terapeutiche. Studio genetico con riscontro di duplicazione in *FGF12* che codifica per un fattore di crescita dei fibroblasti.

Alterazioni dello stato di coscienza (GCS 4-9), ipertono agli arti inferiori e sintomi vegetativi durante gli stati comatosi; assenza di segni neurologici focali durante lo stato di benessere.

EEG, Video-EEG, monitoraggi video-EEG prolungati critici e intercritici.

RM encefalo con anomalie perfusionali perictali; a distanza di mesi lieve atrofia cerebrale.

Terapia: Midazolam, ketamina, levetiracetam, corticosteroidi, flunarizina, valproato, topiramato, fenitoina, clonazepam.

Varianti patogenetiche nel gene sono associate a encefalopatia con espressione elettroclinica variabile. Pochi casi descritti in letteratura. Si identificano alcune caratteristiche comuni come crisi in cluster, regressione post-stato, sintomi vegetativi, alterazione episodica dello stato di coscienza.

Bibliografia

1. *Biadun et al., 2024. FGF12: biology and function. doi: 10.1016/j.diff.2023.100740* Riferimenti
2. *Ohori et al. 2023. Biallelic structural variations within FGF12 detected by long-read sequencing in epilepsy. doi: 10.26508/lsa.202302025*
3. *Willemsen et al. 2020. Epilepsy phenotype in individuals with chromosomal duplication encompassing FGF12. doi: 10.1002/epi4.12396*

Encefalopatia necrotizzante acuta (ANE1) ricorrente associata a varianti del gene RANBP2

A. Bulgari¹, A. Pascarella^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, V. Cianci², R. Cutellè¹, C. Mammì³, U. Aguglia^{1,2}, P. Striano⁴, E. Ferlazzo^{1,2}

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

² Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia;

³ UOSD di Genetica Medica, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria, Italia;

⁴ UO di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto G. Gaslini, Genova; Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili – DINOEMI, Università degli studi di Genova, Italia

L'encefalopatia necrotizzante acuta (ANE1) familiare o ricorrente è una rara encefalopatia a trasmissione autosomica dominante associata a varianti del gene RAN-binding-protein-2 (RANBP2) [1,2]. Riportiamo una paziente con ANE1 da mutazione c.1754C>T di RANBP2.

Paziente di 23 anni che giungeva per crisi epilettica con caduta traumatica occorsa 3 giorni dopo episodio febbrile associato a cefalea, vomito, sonnolenza. All'età di 12 anni la paziente era stata ricoverata per febbre e stato soporoso, con diagnosi di encefalite di n.d.d.; residuava disabilità intellettiva.

All'esame neurologico risultava sopore, atassia.

Lieve iposodiemia; esame liquor (con ricerca autoanticorpi per encefaliti autoimmuni) nella norma.

Elettroencefalogramma anomalie lente anteriori.

Una RM encefalo mostrava iperintensità DWI e T2/FLAIR di amigdala, ippocampo, talamo, e capsula esterna bilateralmente; atrofia di ponte e cervelletto; modesta quota ematica subaracnoidea (post-traumatica).

Variante patogenetica di RANBP2 in eterozigosi nella paziente, già riportata in altro studio [1]. In corso analisi sui genitori.

Terapia: steroidi ev con miglioramento clinico e neuroradiologico ad un mese di follow-up.

La diagnosi di ANE1 deve essere presa in considerazione in presenza di manifestazioni cliniche suggestive (encefalopatia acuta con alterazioni del sensorio fino al coma, crisi epilettiche e deficit focali 1-3 giorni dopo febbre; episodi precedenti di encefalopatia o storia familiare positiva) e tipiche alterazioni radiologiche (lesioni RM bilaterali, simmetriche a carico di talamo, capsula esterna, tronco encefalico, lobo temporale mediale/corteccia insulare) [1-3]. Le mutazioni di RANBP2. determinerebbero aumentata suscettibilità alla risposta infiammatoria, con danno cellulare e necrosi cerebrale [1].

Bibliografia

1. Neilson DE, Adams MD, Orr CM, Schelling DK, Eiben RM, Kerr DS, Anderson J, Bassuk AG, Bye AM, Childs AM, Clarke A, Crow YJ, Di Rocco M, Dohna-Schwake C, Dueckers G, Fasano AE, Gika AD, Gionnis D, Gorman MP, Grattan-Smith PJ, Hackenberg A, Kuster A, Lentschig MG, Lopez-Laso E, Marco EJ, Mastroianni S, Perrier J, Schmitt-Mechelke T, Servidei S, Skardoutsou A, Uldall P, van der Knaap MS, Goglin KC, Tefft DL, Aubin C, de Jager P, Hafler D, Warman ML. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet.* 2009; 84(1):44-51. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.009.
2. Singh RR, Sedani S, Lim M, Wassmer E, Absoud M. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-radiological phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):106-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.11.010.
3. Sarigecili E, Ucar HK, Havalı C, Cansu A, Aydin K. Acute necrotizing encephalopathy associated with RANBP2 mutation: value of MRI findings for diagnosis and intervention. *Acta Neurol Belg.* 2023;123(2):571-582. doi: 10.1007/s13760-022-02166-x.

Encefalopatia Epilettica e di Sviluppo con Spasmi Epilettici: possibili implicazioni eziologiche del gene RFX3

G. Ceraolo¹, C. Consoli¹, M.L. Albertini¹, G. Spoto², F. Calì³, M. Vinci³, A. Musumeci³,
M. Bonsignore⁴, G. Di Rosa², A.G. Nicotera⁴

¹ *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, Messina*

² *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università di Messina, Messina*

³ *IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Troina*

⁴ *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Università di Messina, Messina*

La sindrome da spasmi epilettici infantili (IESS) è una delle più comuni encefalopatie epilettiche e di sviluppo (DEE), tipicamente caratterizzata da cluster di spasmi in flessione o estensione, tracciato elettroencefalografico caratteristico ("ipsaritmia") e regressione/stagnazione del neurosviluppo. Circa il 33% delle DEE a esordio nell'infanzia non presenta un'eziologia definita, complicando così la gestione degli interventi terapeutici. Presentiamo un caso di DEE associata a microdelezione 9p24.2 con interesse del gene RFX3.

Maschio caucasico, 27 mesi, con IESS e Disturbo del Neurosviluppo. A 7 mesi, cluster puri quotidiani di spasmi epilettici in estensione con deviazione oculare. Avviato Vigabatrin (fino a 120mg/kg/die) con parziale beneficio. Per recrudescenza elettroclinica, avviato ciclo di ACTH-depot con completa remissione. Follow-up: ritardo globale dello sviluppo con tratti autistici, assenza di crisi da aprile 2023. NGS epilessia: non varianti causative. CGH-array: microdelezione 9p24.2 che elimina gli esoni 1 e 2 del gene RFX3.

Esame Neurologico: Ipotonia ed impaccio motorio.

Video-EEG di ipsaritmia modificata

RM encefalo non informativa

Terapia: nessuna (06/2024 sospeso Vigabatrin).

RFX3 codifica per un fattore di regolazione della trascrizione implicato nella ciliogenesi. In letteratura è già noto il suo coinvolgimento nella patogenesi del Disturbo dello Spettro Autistico, mentre meno noto è il ruolo in ambito epilettologico. Il nostro caso rappresenta il secondo riportato in letteratura di IESS associata a Disturbo del Neurosviluppo secondario a mutazione di RFX3, contribuendo a delineare meglio il fenotipo elettroclinico di questi pazienti e ampliando lo spettro dei geni correlati a IESS.

Bibliografia

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. *ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi:10.1111/epi.17239*
2. Harris HK, Nakayama T, Lai J, et al. *Disruption of RFX family transcription factors causes autism, attention-deficit/hyperactivity disorder, intellectual disability, and dysregulated behavior. Genet Med. 2021;23(6):1028-1040. doi:10.1038/s41436-021-01114-z*
3. Torio M, Maeda K, Akamine S, et al. *A case of infantile epileptic spasms syndrome and autism spectrum disorder with an RFX3 mutation. Seizure. 2023;112:11-14. doi:10.1016/j.seizure.2023.09.004*

*Encefalopatia di Sviluppo ed Epilettica associata a UBA5
Un nuovo paziente, una nuova variante e una Review del fenotipo epilettico associato*

C. Cinnirella¹, G. Cinnirella², C. Campanella¹, E.M. Fazzi^{1,3}, P. Accorsi^{1,3}, L. Giordano^{1,3,4}

1 Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università degli Studi di Brescia

2 Dipartimento di Immunologia dei Sistemi, Weizmann institute of Science, Rehovot, Israele

3 ASST-Spedali Civili di Brescia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

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

Presentiamo l'iter diagnostico di encefalopatia epilettica e dello sviluppo *UBA5*-correlata in una bambina che, in assenza di storia familiare, ha manifestato precocemente irritabilità, ritardo psicomotorio, anomalie posturali e della motricità, scarso accrescimento ponderale. A 5 mesi di età, l'EEG ha mostrato pattern disorganizzato in veglia e sonno, con anomalie intercritiche bilaterali tendenti alla diffusione e, un mese dopo, episodi compatibili con mioclono epilettico durante l'addormentamento. A tre settimane dall'inizio della terapia con valproato, piridossina e acido folico, dopo segnalazione di episodi tipo spasmi a cluster, è stato aumentato il dosaggio del valproato ed introdotto vigabatrin.

Il sequenziamento del DNA da sangue periferico ha evidenziato in eterozigosi composta la variante ipomorfa 1111G>A p.(Ala371Thr) e la variante *novel* c.37C>T p.(Gln13*) nel gene *UBA5*, implicato nella ufamilazione proteica (coniugazione con UFM1). Varianti bialleliche in *UBA5* sono associate a fenotipi compatibili con quello della paziente.

All'ultimo follow-up (un anno di età), si sono osservate scarsa crescita ponderale, ritardo psicomotorio, anomalie di tono e postura, lieve irritabilità, occasionali episodi tipo spasmi e pattern EEG disorganizzato. *UBA5* andrebbe incluso tra i geni da testare in presenza di irritabilità, ritardo del neurosviluppo, spasmi farmaco-resistenti ed epilessia mioclonica. Le sue alterazioni patogenetiche rivestono significato prognostico (alla luce dei report disponibili) e terapeutico (ad esempio, lenta titolazione della terapia farmacologica per prevenire sonnolenza eccessiva).

Bibliografia

- 1. Briere LC, Walker MA, High FA, et al. A description of novel variants and review of phenotypic spectrum in UBA5-related early epileptic encephalopathy. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2021 Jun 11;7(3):a005827. doi: 10.1101/mcs.a005827. PMID: 33811063; PMCID: PMC8208045.*
- 2. Chen H, Wang YD, Blan AW, et al. Patient derived model of UBA5-associated encephalopathy identifies defects in neurodevelopment and highlights potential therapies. bioRxiv [Preprint]. 2024 Jan 27:2024.01.25.577254. doi: 10.1101/2024.01.25.577254. PMID: 38328212; PMCID: PMC10849720.*
- 3. Colin E, Daniel J, Ziegler A, et al. Biallelic Variants in UBA5 Reveal that Disruption of the UFM1 Cascade Can Result in Early-Onset Encephalopathy. Am J Hum Genet. 2016 Sep 1;99(3):695-703. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.030. PMID: 27545681; PMCID: PMC5011045.*

Ipermanganesemia, crisi e policitemia vera in una nuova variante di SLC30A10

R. De Fiore¹, G. Magro², I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, G. Spano¹, R. Di Iorio¹, A. Votano¹, M. Sturniolo¹, I. Martino¹, A. Gambardella¹

1Istituto di Neurologia, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

2Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale “Giovanni Paolo II”, Catanzaro

I disordini congeniti da accumulo di manganese sono solitamente caratterizzati da ipermanganesemia, distonia/parkinsonismo, policitemia vera (PV), cirrosi epatica e un peculiare pattern alla RM encefalo (1,2).

Uomo di 46 anni, nato da genitori consanguinei e affetto da PV, da circa 4 anni iniziava a presentare crisi focali mensili caratterizzate da percezione di odore di cannella della durata di pochi secondi, seguita da arresto del comportamento e alterazione della consapevolezza, talora con evoluzione tonico-clonico bilaterale. Pertanto, avviava terapia con lamotrigina 100 mg/die, senza beneficio

Esame Neurologico nella norma.

La registrazione video-EEG mostrava anomalie parossistiche coinvolgenti la regione temporale dell'emisfero sinistro.

La RM encefalo evidenziava, nelle sequenze T1-pesate, iperintensità a livello del globo pallido bilateralmente, con interessamento del tegmento del ponte e risparmio della porzione ventrale (“*horseshoe mustache sign*”).

Data la simultanea presenza di elevati livelli sierici di manganese (22.83 ug/l; valori normali: 0-1.8), PV e pattern caratteristico alla RM encefalo, è stato sospettato un disordine congenito del manganese. Dall'analisi genetica veniva riscontrata una nuova variante del gene SLC30A1: c.420_456del p.(Trp140CysfsTer40). Tale gene codifica per una proteina di membrana che regola il trasporto cellulare del Manganese (1).

Avviata terapia con brivaracetam 200 mg/die in aggiunta alla lamotrigina 100 mg/die, con buon controllo delle crisi.

La presenza di crisi epilettiche, in assenza di manifestazioni cardine come distonia/parkinsonismo sono i tratti clinici distintivi del caso presentato, suggerendo di considerare disordini congeniti del manganese anche in assenza dell'intero spettro clinico.

Bibliografia

1. Quadri M, Federico A, Zhao T, Breedveld GJ, Battisti C, Delnooz C, Severijnen LA, Di Toro Mammarella L, Mignarri A, Monti L, Sanna A, Lu P, Punzo F, Cossu G, Willemsen R, Rasi F, Oostra BA, van de Warrenburg BP, Bonifati V. Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Genet.* 2012;90(3):467-77. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.01.017
2. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(6):33. doi: 10.1007/s11910-019-0942-y

Encefalopatia epilettica e di sviluppo: un caso dall'eziologia celata

G. Magli¹, I. Onida¹, A. Nieddu¹, E. Pennisi¹, L. Legnani¹, M. Fadda¹, G. Luzzu¹, S. Giglio², S. Sotgiu¹, S. Casellato¹

¹ *Struttura Semplice per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva, UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, AOU di Sassari*

² *Unità di Genetica medica, Dipartimento di Scienze mediche e Salute pubblica, Università di Cagliari*

Descriviamo un paziente maschio di 26 mesi con encefalopatia epilettica e di sviluppo ad eziologia sconosciuta.

Genitori senegalesi, non consanguinei. Nato alla 32^o settimana da gravidanza decorsa con ipertensione in madre con polimiosite in terapia farmacologica. Esordio a 9 mesi di crisi in iperpiressia (vaccino antimeningococcico). Deficit lato sinistro postcritico transitorio. Esame neurologico e di sviluppo nella norma. EEG nella norma, RM encefalo (idrocefalo esterno). Terapia con carbamazepina e clobazam, con parziale efficacia. A 14 mesi episodio critico prolungato, durante infezione; soporoso e poco reattivo all'ambiente. RM encefalo (otomastoidite), rachicentesi (IgG index positivo; ricerca autoanticorpi anti-SNC su liquor e siero negativa). Nel sospetto di encefalite post-infettiva/inflammatoria: terapia con metilprednisolone con immediato beneficio sulle crisi e sulla vigilanza. Successivamente persistenza di crisi focali motorie e non motorie in cluster circamensili, con accessi in PS per crisi prolungate. Esoma clinico in trio: negativo. In corso 2^o esoma ed indagini metaboliche. EEG: attività di fondo rallentata con anomalie epilettiche multifocali. Add-on con valproato e successivamente cannabidiolo con riduzione dell'intensità delle crisi.

Esame Neurologico nella norma. Compromissione del neurosviluppo, assenza di linguaggio, alto rischio per autismo.

Esami Neurofisiologici: EEG

Rallentamento attività di fondo con punta e polipunta-onda multifocali; registrazione di crisi focali eterogenee (motorie e altre con solo disturbo della consapevolezza).

RM encefalo: idrocefalo esterno.

Terapia: Carbamazepina, clobazam, valproato, cannabidiolo.

Caso inizialmente inquadrato come epilessia focale self-limited, successivamente ipotizzata encefalite post-infettiva/autoimmune. Infine sospetta DEE ad eziologia genetica. Si propone per nuovi suggerimenti diagnostico-terapeutici.

Bibliografia

1. Lattanzi S, Zaccara G, Russo E, La Neve A, Lodi MAM, Striano P. Practical use of pharmaceutically purified oral cannabidiol in Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. *Expert Rev Neurother.* 2021 Jan;21(1):99-110. doi: 10.1080/14737175.2021.1834383. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33026899.
2. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev.* 2023 Jan 1;103(1):433-513. doi: 10.1152/physrev.00063.2021. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951482; PMCID: PMC9576177.
3. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmschurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021 Feb 1;23(1):40-52. doi: 10.1684/epd.2021.1244. PMID: 33632673.

Sindrome degli spasmi in lattante portatrice di variante del gene MECP2: quali implicazioni prognostiche?

L. Marini¹, V. Pegoraro¹, F. Faletra², G. Bravar³, I. Poskurica³

1. Neuropsichiatria Infantile Udine

2. Genetica Medica Udine

3. Clinica Pediatrica Udine

Riportiamo il caso di una lattante con spasmi epilettici e decorso favorevole dopo terapia steroidea, risultata portatrice di una variante patogenetica di *MECP2*.

A 6 mesi di vita la bambina, precedentemente sana, ha iniziato a presentare brevi episodi, descritti dai genitori come alterazione del comportamento con arresto motorio, espressione disturbata e lacrimazione profusa, più frequenti al mattino e seguiti da sonno. Dopo qualche giorno sono comparsi in associazione movimenti ripetuti di flessione degli arti. L'obiettività neurologica era nei limiti della norma, la bambina appariva però più irritabile e meno relazionale. La registrazione video-EEG ha documentato la presenza di crisi a tipo spasmo in un tracciato ipsaritmico. La RM encefalo non ha evidenziato lesioni e la terapia con ACTH ha determinato scomparsa delle crisi e normalizzazione dell'EEG. Il sequenziamento esomico ha documentato la presenza della variante *frameshift* c.1160_1204delinsACCAGCCA in eterozigosi *de novo* del gene *MECP2*, non riportata in precedenza ma classificata come patogenetica secondo i criteri ACMG. A completamento, a 9 mesi, la bambina è stata valutata con le scale Griffiths-III, da cui è emerso uno sviluppo nella norma.

Varianti eterozigoti di *MECP2*, gene situato sul cromosoma X, in individui di sesso femminile si associano a fenotipi variabili, da portatrici asintomatiche a bambine con sindrome di Rett. Non sono riportati casi di bambine con spasmi infantili e, in generale, un esordio con epilessia nel primo anno di vita è raro. Per tali ragioni riteniamo che in questo caso la correlazione genotipo-fenotipo sia meritevole di discussione, anche in relazione alle implicazioni prognostiche.

Bibliografia

1. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia*. 2012 Dec;53(12):2067-78. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03656.x. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998673.
2. Spagnoli C, Fusco C, Pisani F. Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 28;12(8):1157. doi: 10.3390/genes12081157. PMID: 34440332; PMCID: PMC8394997.
3. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol*. 2013 May;48(5):337-45. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.001. PMID: 23583050.

NEUROCHIRURGIA

Epilessia farmacoresistente a eziologia non nota: quando non è sufficiente l'integrazione multimediale?

S. Buonocore^{1,2}, S. Pellacani^{1,2}, A. Dainelli^{1,2}, T. Metitieri^{1,2}, Flavio Giordano^{2,3}, R. Guerrini^{1,2}, C. Barba^{1,2}

¹ Dipartimento Neuroscienze e Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

² Università degli studi di Firenze, Firenze

³ Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

Ragazzo di 12 anni; esordio crisi a 7 anni (novembre 2018) di crisi epilettiche con aresponsività, deviazione della rima buccale verso destra, automatismi vocali e motori. Registrata (presso altra sede) una crisi ad origine emisferica destra, con secondaria bilateralizzazione. Inserita carbamazepina, sospesa a giugno 2019 dalla famiglia per eccessiva sonnolenza. Benessere fino a dicembre 2019, poi ricomparsi episodi a semeiologia analoga. Avviata terapia con levetiracetam, interrotta per inefficacia; reintrodotta carbamazepina. A giugno 2021 alla RM sospetta displasia temporo-polare sinistra. Sospesa carbamazepina, introdotta fenitoina. Ad aprile 2023 episodi critici pluriquotidiani, sia in sonno sia in veglia, caratterizzati da sensazione prodromica (ansia e sensazione di vuoto epigastrico), seguita da urla, facies terrificata, talora manifestazioni ipermotorie; la sensazione prodromica può essere isolata con conservazione della consapevolezza. All'EEG registrati episodi critici in veglia e in sonno con esordio a prevalenza fronto-temporale destra.

Cognitivo nei limiti di norma, con caduta nella memoria di lavoro, difficoltà nelle funzioni esecutive e pianificazione. Disturbo misto dell'apprendimento.

Pannello NGS geni correlati a epilessia e malformazioni corticali, negativo.

A settembre 2023 effettuata PET encefalo, documentata area di ipometabolismo focale frontale mesiale anteriore destra. Effettuate nuova RM encefalo 3T, RM 7T e post-processing delle immagini che hanno fornito indicazioni non univoche. Da settembre 2024 in terapia con cenobamato, fenitoina, clobazam; presenta crisi mensili in cluster pluriquotidiani di durata fino a 10 giorni.

Si discute il caso per valutare la possibilità di intervento chirurgico diretto (e la eventuale strategia) rispetto all'effettuazione di Stereo-EEG.

Bibliografia

1. Desarnaud, S., Mellerio, C., Semah, F. et al. ¹⁸F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **45**, 1449–1460 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3994-3>
2. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, Turak B, Mellerio C, Meder JF, Roux FX, Daumas-Duport C, Merlet P, Dulac O, Chiron C. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2168-75. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820203a9. PMID: 21172840.

L'area basale della lettura nei pazienti con epilessia: utilità e limiti delle metodiche non invasive e invasive

V. Pelliccia¹, M. Revay¹, C. Peretto¹, S. Squarza², M. Felisi³, P. Scarpa⁴, F. Gozzo¹, A. Mingarelli¹, A. Cossu⁵, L. Tassi¹

¹ Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari", ASST Niguarda Milano

² U.O. Neuroradiologia, ASST Niguarda Milano

³ U.O. Fisica Sanitaria, ASST Niguarda Milano

⁴ Centro di Neuropsicologia Cognitiva, ASST Niguarda Milano

⁵ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

Nelle epilessie focali, definire il rapporto tra aree funzionali e zona epilettogena è indispensabile per il percorso chirurgico. Stabilire l'esatta localizzazione particolarmente delle funzioni linguistiche può essere complicato per l'interazione con la zona epilettogena e conseguente riorganizzazione dell'area funzionale interessata.

Paziente di 11 anni, con epilessia focale farmacoresistente dall'età di 9. Destrimane. Diagnosi di DSA (dislessia e discalculia). Crisi farmacoresistenti plurisettimanali caratterizzate da: sensazione aspecifica, arresto psicomotorio, staring, pallore, talvolta deviazione della rima orale e movimenti afinalistici ai 4 arti. Dubbio disturbo del linguaggio al termine.

Video-EEG: anomalie lente ed epilettiformi temporali sinistre. Registrate crisi temporali posteriori sinistre. RM encefalo: negativa. RM funzionale linguaggio: dominanza emisferica sinistra. PET cerebrale: esteso ipometabolismo temporale basale e antero-mesiale sinistro.

Sottoposto a stereo-EEG temporo-perisilviana sinistra che ha permesso di definire la zona epilettogena in regione temporale basale sinistra. È stato verificato che la lettura non fosse in corrispondenza dell'area patologica, con possibile localizzazione destra o temporale basale più posteriore a sinistra. Eseguite termocoagulazioni temporali basali sinistre, senza deficit e con completo benessere per 4 mesi. Una successiva RM funzionale specifica per la lettura ha mostrato un'attivazione del giro fusiforme sinistro, posteriormente all'area patologica.

Le funzioni linguistiche, in questo caso in particolare la lettura, nei pazienti con epilessia possono avere localizzazioni inabituali, difficilmente evidenziabili alla RM funzionale. Discutiamo il ruolo della stereo-EEG e della RM funzionale, eseguita con task specifici, nel definire la localizzazione delle funzioni linguistiche e il loro rapporto con la zona epilettogena.

Valore di un approccio diagnostico multimodale non-invasivo in un caso di epilessia temporale ed eterotopia nodulare peri-ventricolare

P. Mattioli^{1,2}, E. Micalizzi², I. Pappalardo², D. Arnaldi^{1,2}, A. Ferrari², F. Famà^{1,2}, S. Raffa³, P. Mandich^{1,4}, F. Gotta⁴, F. Villani²

1Dept. of Neuroscience (DINOEMI), University of Genova, Genova, Italia

2UO Neurofisiopatologia e Centro Regionale Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

3UO Medicina nucleare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

4UO genetica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

La presenza di eterotopia nodulare periventricolare deve fare sospettare la presenza di mutazioni della filamina.¹ Il trattamento chirurgico può portare al miglioramento del quadro, tuttavia i noduli eterotopici possono essere coinvolti in network epilettogeni complessi, rendendo difficile determinare quelli effettivamente coinvolti, rendendo difficile il trattamento.²

21 anni, anamnesi patologica muta, destrimane, normale sviluppo. Dall'età di 18 anni episodi plurimensili di transitorio disturbo dell'eloquio e paura, di breve durata, con sospensione del contatto. Nell'ultimo anno, due episodi caratterizzati da rottura del contatto, urlo, trisma, seguiti da sollevamento dell'arto superiore destro e irrigidimento diffuso. Durata di qualche minuto e lenta ripresa della consapevolezza.

Esame Neurologico negativo

V-EEG e HD-EEG: attività di fondo nella norma, punte-polipunte onda a livello temporale medio di sinistra (T3-T5) e scarica epilettiforme infraclinica a partenza temporale anteriore sinistra.

RM e [18F]FDG-PET compatibili con eterotopia nodulare periventricolare, un nodulo in particolare a livello del corno temporale anteriore sinistro. La localizzazione di sorgente eseguita sull'EEG-HD mostra una sorgente compatibile con tale nodulo. La [18F]FDG-PET mostra un evidente ipo-metabolismo del nodulo stesso.

LEV, non tollerato, LCS al dosaggio di 400 mg

Le indagini genetiche mostrarono una variante sul gene FLNA de novo. In conclusione, epilessia ad esordio focale temporale sinistro, in eterotopia nodulare periventricolare con eziologia legata a mutazione di FLNA.

Fonte di discussione sarà l'utilità di un approccio non invasivo multimodale per la pianificazione di un eventuale studio invasivo e, di conseguenza, le opzioni terapeutiche disponibili.

Bibliografia

- 1. Parrini E, et Al Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. Brain. 2006 Jul;129(Pt 7):1892-906.*
- 2. Mirandola L, et Al. Stereo-EEG: Diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. Epilepsia. 2017 Nov;58(11):1962-1971.*

Epilessia temporale unilaterale farmaco-resistente e riscontro di positività Ab anti-GAD65: quale trattamento?

R. Colombo^{1,2}, R. Di Giacomo¹, C. Pastori¹, A. Stabile¹, F. Deleo¹, G. Didato¹, G. Battaglia¹, L. Canafoglia¹, A. Dominese¹, V. Cuccarini³, D. Duran¹, D. Rossi Sebastiano⁴, M. de Curtis¹

1. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Unità di Epilettologia Clinica e Sperimentale Milano, Italia

2. Univeristà degli Studi di Milano, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapiant, Milano, Italia

3. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Unità di Neuroradiologia, Milano, Italia

4. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Unità di Neurofisiopatologia, Milano, Italia

Difficile gestione delle epilessie temporali unilaterali farmaco-resistenti, associate ad anticorpi anti-GAD65.

Donna, 51 anni, affetta da tiroidite di Hashimoto e anemia perniziosa.

Esordio nel 2011 (38 anni) con crisi focali con alterazione della consapevolezza e possibile evoluzione da focale a bilaterale. Talora preavvertimento con sensazione epigastrica ascendente e déjà-vu. Seguono ammiccamenti e ptosi in occhio destro, automatismi oro-alimentari, ipertono agli arti superiori, deviazione del capo a sinistra. Presenti crisi riflesse da ascolto di musica leggera italiana, in assenza di coinvolgimento emotivo, non indotte dal canto autonomo. Nel post-critico eloquio fluente, raramente consapevole.

Esame Neurologico e test NPS: deficit di memoria verbale e visuospatiale.

VEEG: anomalie lente ed epilettiformi inter-critiche temporali destre, rare e asincrone controlaterali; registrate numerose crisi spontanee e indotte dalla musica con correlato in sede temporale destra.

MEG: scarica critica temporale destra.

RM encefalo negativa.

FDG -PET encefalo: ipometabolismo olotemporo destro e insula destra.

Anti-GAD65 sierici: 1247150 UI/mL (vn < 5)

screening oncologico (negativo)

ASM provati: OXC, CBZ, LEV e LCS.

Data la non completa concordanza dei dati clinici/PET e la negatività della RM, si discute dei possibili approcci: a. SEEG T-I-P destra, b. immunomodulazione, c. VNS, d. lobectomia temporale antero-mesiale destra. (1)

Eseguita lobectomia temporale destra, riscontro di 'gliosi delle strutture temporo mesiali'. A due anni Engel-class Ia. Eseguito decalage LCS, sospensione LEV: episodio parossistico a ottobre 2024; EEG: SW temporali sinistre. Si apre discussione su strategia terapeutica e rischi del trattamento chirurgico in questo gruppo di pazienti. (2,3)

Bibliografia

1. Smith KM, Zalewski NL, Budhram A, Britton JW, So E, Cascino GD, et al. Musicogenic epilepsy: Expanding the spectrum of glutamic acid decarboxylase 65 neurological autoimmunity. *Epilepsia*. 2021;62(5).
2. Bratu IF, Nica AE, Oane I, Daneasa A, Stoica S, Barborica A, et al. Musicogenic seizures in temporal lobe epilepsy: Case reports based on ictal source localization analysis. *Front Neurol*. 2023;14.
3. Zhao-Fleming HH, Guo Y, Britton JW, Dubey D, Smith KM. Outcomes of surgical resection and vagus nerve stimulation in patients with medically refractory epilepsy and glutamic acid decarboxylase 65 antibody positivity. *Epilepsia*. 2024 Oct 1

Follow up di paziente con epilessia farmacoresistente, mutazione TSC1 ed RM negativa: discussione di un caso complesso

L. Bosisio^{1,2}, M. Tiscornia¹, G. Nobile¹, G. Barbagallo^{1,2}, M. Piai^{1,2}, G. D. Tortora¹, A. Consales¹, M. Pacetti¹, L. Nobili^{1,2}, R. Monni³, S. Francione¹

¹*IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Network ERN EpiCare, Genova*

²*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova*

³*Neuropsichiatria infantile ASST, Mantova*

Bambina di origini indiane, di 6 anni e discussa alla precedente Riunione Policentrica per epilessia focale farmacoresistente e mutazione del gene TSC1 ereditata dal padre.

Anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota muta. EON e RM encefalo nella norma.

Esordio delle crisi epilettiche all'età di 4 anni rapidamente a frequenza pluriquotidiana e caratterizzate da:

Clinicamente: deviazione non tonica di capo ed occhi a sinistra con saltuario sollevamento dell'AS sx e modificazione dello sguardo con comparsa di abbozzo di "chapeau de Gendarme".

Elettricamente: esordio della scarica in regione frontale anteriore bilaterale, ad alterna prevalenza di lato (prevalentemente sinistro, tuttavia registrati anche episodi ad esordio francamente destro).

Effettuati diversi tentativi farmacologici: CBZ, TPM, VPA, CLB, steroide, VGV e CBD.

Una rivalutazione dell'esame RM ha permesso di identificare esclusivamente una peculiare girazione della regione frontale (F1, solco F1-F2) anteriore sinistra associata ad una riduzione del metabolismo all'esame FDG-PET e della perfusione (MRI-ASL). Non riscontrati invece reperti neuroradiologici significativi in emisfero destro.

L'impianto di elettrodi intracerebrali (esplorazione SEEG bilaterale, predominante a sinistra, delle strutture cerebrali anteriori, in particolare: lobo frontale, cingolo ed insula) ha permesso di circoscrivere la regione epilettogena a sinistra e di dimostrare sempre un secondario, se pur rapido, coinvolgimento dell'emisfero controlaterale. Le RF-THC eseguite hanno determinato una significativa riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi che tuttavia persistono sempre pluriquotidiane.

Si discutono gli aspetti clinici (semeiologia critica ed EEG non chiaramente lateralizzanti), diagnostici (possibile eziologia istologica sottostante) e terapeutici (circoscrittione della EZ e margini della potenziale resezione).

Esteso ipometabolismo alla FDG-PET e VUS in CPA6 in paziente candidata a SEEG

D. Chiarello¹, L. M. Piscitello¹, A. De Dominicis¹, G. Carfi Pavia¹, C. Pepi¹, C. Luisi¹, A. De Benedictis², C. E. Marras², L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro di European Reference Network EpiCARE, 00165, Roma, Italia.

² Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, 00165, Roma, Italia

La FDG-PET ha, ad oggi, un sempre maggior ruolo nell'identificazione e nella prognosi dei pazienti candidati a chirurgia dell'epilessia (1,2). Tuttavia la sempre maggiore accessibilità ai test genetici permette l'identificazione di numerose mutazioni il cui ruolo prognostico e patogenetico non è ancora chiaro (3). In particolare mutazioni in CPA6 sono descritte in epilessie, familiari e non, del lobo temporale (4).

Nata a 35 SEG, 20 giorni di TIN per incompatibilità materno fetale, dopo gravidanza complicata da rischio di parto prematuro dalla sedicesima settimana.

Diagnosi di epilessia ad Ottobre 2020 (7aa). Mai periodo libero da crisi. Attualmente le crisi, prevalentemente notturne, sono caratterizzate da postura abbandonata/distonica della mano destra seguita da componente ipercinetica dell'emilato sinistro e successivamente bilaterale, possibile l'evoluzione tonico-clonica bilaterale. Riscontro di VUS in CPA6 ereditata dalla madre.

Esame Neurologico nella norma. Mancina

Anomalie epilettiformi sulle derivazioni centro-parietali bilaterali (>P3), incluso il vertice, con predominanza sinistra e diffusione alle temporo-occipitali omolaterali (>T3). Registrata una crisi tipica che ammette un'origine sulle regioni parieto-temporali di sinistra, con rapida evoluzione bilaterale. La crisi termina con una nuova accelerazione della scarica sulle derivazioni frontali di sinistra.

RM blurring della porzione polare del lobo temporale di sinistra

PET ipometabolismo olo-temporale sinistro, esteso al parietale inferiore

Paziente con epilessia focale a possibile etiologia strutturale con crisi stereotipe a verosimile esordio parieto-temporale sinistro. La FDG-PET mostra un esteso ipometabolismo e la genetica una VUS in CPA6. Come interpretare tali dati in ottica pre-chirurgica?

Bibliografia

1. Duncan, Johna, b. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 22(2):p 179-184, April 2009. | DOI: 10.1097/WCO.0b013e328328f260
2. Tomás, J., Pittau, F., Hammers, A. et al. The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 1806–1816 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04356-x>
3. Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BP, Jansen FE, Braun KP. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord.* 2018 Apr 1;20(2):99-115. doi: 10.1684/epd.2018.0959. PMID: 29620010.
4. Salzmann A, Guipponi M, Lyons PJ, Fricker LD, Sapio M, Lamercy C, Buresi C, Ouled Amar Bencheikh B, Lahjouji F, Ouazzani R, Crespel A, Chaigne D, Malafosse A. Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum Mutat.* 2012 Jan;33(1):124-35. doi: 10.1002/humu.21613. Epub 2011 Oct 31. PMID: 21922598.

Emimegalencefalia: emisferotomia o vigile attesa?

F. Banditelli¹, S. Cossu², M.S. Dettori², M. Asunis², F. Giordano³, D. Pruna², C. Barba³

¹ *Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Cagliari, Italia*

² *Neurologia ed Epilettologia pediatrica, ARNAS G. Brotzu, Cagliari, Italia*

³ *Azienda ospedaliera universitaria Meyer, Firenze, Italia*

L'emimegalencefalia è una rara malformazione dello sviluppo corticale dovuta ad un'eccessiva proliferazione neuronale responsabile dell'aumento dimensionale di un emisfero cerebrale o parte di esso, variabilmente associato a malformazioni corticali.

Ad 1 mese di vita comparsa di cluster prolungati di spasmi e crisi focali pluriquotidiane.

Esame Neurologico: angioma piano gabbellare. Ipotono assiale, motricità spontanea ridotta e meno organizzata a sinistra, aggancio e inseguimento visivo difficoltoso migliore a destra.

EEG: tracciato disorganizzato, in veglia frequenti anomalie epilettiformi polimorfe in temporo parieto occipitale destra con diffusione alle regioni controlaterali. In sonno anomalie con andamento subcontinuo.

PEV evocabili bilateralmente. Esoma clinico in corso.

RMN encefalo: asimmetria degli emisferi cerebrali posteriori per incremento volumetrico dei lobi parietale, temporale ed occipitale Dx; allargamento dei giri corticali e dei solchi corticali, in condizione di pachigiria; shift verso Sn del profilo posteriore della falce cerebrale; a livello del corno posteriore del ventricolo laterale Dx alcune areole di eterotopia nodulare periventricolare. Aree di eterotopia a banda sottocorticale in emisfero posteriore dx e temporo-occipitale Sn. Lieve incremento volumetrico dell'emisfero cerebellare Dx.

Terapia: VGB (attualmente 100 mg/kg/die) con completo controllo delle crisi.

Reperti clinico-radiologici compatibili con emimegalencefalia (HME) destra. Posta indicazione a emisferotomia funzionale. Questa procedura determina un completo controllo delle crisi in 2/3 dei pazienti.

Quanto più precocemente viene eseguita, tanto più si riduce l'impatto sull'outcome cognitivo e comportamentale. Si tratta comunque di una procedura chirurgica, quindi non scevra da rischi, perciò, considerato l'attuale completo controllo delle crisi è comunque opportuno proporre un'emisferotomia in tempi rapidi a questa paziente o è meglio attendere?

Bibliografia

- 1. C. Di Rocco, D. Battaglia, D. Pietrini, M. Piastra, L. Massimi Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment*
- 2. Mariasavina Severino, Ana Filipa Geraldo, Norbert Utz, Domenico Tortora, Ivana Pogledic, Andrea Rossi Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines*
- 3. Sandrine De Ribaupierre, Olivier Delalande Hemimegalencephaly and others disconnective techniques*

Vantaggi e limiti del monitoraggio ElettroCorticoGrafico durante resezione di malformazione corticale nella corteccia temporo-parieto-occipitale

P. d'Orio^{1,2}, S. Squarza³, I. Sartori¹

1Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST GOM Niguarda, Milano

2Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Unità di Neuroscienze, Università di Parma, Parma

3Dipartimento di Neuroradiologia, ASST GOM Niguarda, Milano

L'epilessia farmaco-resistente associata a displasia corticale focale (FCD) costituisce una sfida terapeutica quando la lesione è situata in prossimità di aree e strutture cerebrali eloquenti. In questi contesti, l'incompletezza della resezione è frequentemente responsabile della recidiva delle crisi. L'impiego dell'elettrocorticografia intraoperatoria (ECoG) e dei monitoraggi neurofisiologici avanzati può ottimizzare l'estensione della resezione senza compromettere le funzioni neurologiche essenziali.

Donna di 32 anni con epilessia focale farmaco-resistente correlata a FCD temporo-occipitale destra.

Sottoposta a lesionectomia, l'istologia conferma FCD tipo IIb. La RM postoperatoria documenta la completa resezione della lesione visibile all'esame preoperatorio. Campo visivo nella norma.

Novemese dopo l'intervento, in corso di scalo farmacologico per effetti collaterali (vertigini e instabilità posturale), compaiono episodi quotidiani di illusioni visive transitorie, descritte come oscillazioni delle immagini, non lateralizzate, a semeiologia differente rispetto alle crisi pre-intervento. Video-EEG, a due anni, evidenzia attività di breccia temporale medio-posteriore destra e parossismi infraclinici a esordio parietale destro (P4). Programmato monitoraggio VEEG con oculogramma ed eventuale valutazione neuro-oftalmologica.

ECoG, con strip subdurale ed elettrodo SEEG, documentava attività di punte 2-3Hz e brush di polipunte fino a 1s a livello lesionale; posteriormente alla lesione, le anomalie epilettiformi erano presenti in associazione a ritmo di fondo. A fine intervento assenza di attività patologica peri-lesionectomia, con piano anestesiológico invariato.

Data la completezza radiologica della resezione, si discute il ruolo della ECoG, anche alla luce delle nuove conoscenze acquisite sui monitoraggi intraoperatori, l'inquadramento elettro-clinico attuale ed eventuali nuove proposte chirurgiche.

Bibliografia

- 1. Cardinale F, Revay M, d'Orio P, Zauli F, Abarrategui B, Lo Russo G, Sartori I. (2022). Surgery for FCD: principles and outcome. IN: Francine Chassoux, André Palmieri (eds) Focal Cortical Dysplasias, New advances for curing epilepsy. John Libbey Eurotext.*
- 2. Hauptman JS, Mathern GW. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. Epilepsia. 2012;53 Suppl 4:98-104.*
- 3. Zauli FM, Revay M, Terzaghi M, et al. Cortical and subcortical intraoperative-monitoring of the visual pathway under general anesthesia in epilepsy surgery. Clin Neurophysiol. 2024;166:96-107.*