

**Riunione Policentrica in
Epilettologia
Roma, 29-30 Gennaio 2015**

**Aula Magna del Rettorato
Sapienza Università di Roma**

**PROGRAMMA SCIENTIFICO
E
LIBRO DEGLI ABSTRACT**

Comitato Scientifico ed Organizzatore

Giuseppa Capovilla
giuseppa.capovilla@aopoma.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Pasquale Striano
strianop@gmail.com

Flavio Villani
flavio.villani@istituto-besta.it

Sede

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

Segreteria Organizzativa



CONGRESSI

SEGRETERIA LICE

Via Nizza 45, 00198 Roma

Tel. 06 85 35 55 90

Fax 06 85 35 60 60

www.ptsroma.it/poli2015

Segreteria.Lice@ptsroma.it



Giovedì 29 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

10:00 – 12:30 Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *A. Bianchi – P. Striano*

10:00 – 11:30 Sessione Gemelli e Famiglie

Gemelli monocoriali con Pattern-sensibilità senza fotosensibilità

S. Panunzi, M. Matricardi, L. Antonaci, G. Abbracciavento, A. Mittica, M. Brinciotti

Quadro Lennox-Gastaut like in paziente con mutazione gene CACNA1A e EFHC1 in famiglia con epilessia generalizzata

E. Osanni, V. Sarcona, S. Negrin, P. Bonanni

Descrizione di una famiglia con epilessia e miotonia

P. Bernardo, L. del Gaudio, S. Striano, A. Coppola

Due casi una etiologia?

G. Crichiutti

Mutazione del gene CHRNA2 in una famiglia con fenotipo BFIS (Benign Familial Infantile Seizures): possibile ruolo dei recettori nicotinici, altre sindromi epilettiche

M. Trivisano, A. Terracciano, T. Milano, S. Cappelletti, E.S. Bertini, F. Vigeveno, N. Specchio

Identificazione di una mutazione puntiforme a mosaico nel gene PCDH19 in un paziente maschio mediante Next-generation sequencing

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

Mutazione del gene SCN1A in una famiglia con diversi fenotipi epilettici: presentazione di un caso

A. Montagnini, R. Monni, F. Beccaria, B. Frassine, P. Striano, G. Capovilla

SCN1A e SCN1B: dalle convulsioni febbrili all'epilessia mioclonica

V. De Giorgis, S. Olivotto, F. Brustia, G. Papalia, R. Ciccone, P. Veggiotti



Gemelli monocoriali con Pattern-sensibilità senza fotosensibilità

S. Panunzi, M. Matricardi, L. Antonaci, G. Abbracciavento, A. Mittica, M. Brinciotti

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

La risposta fotoparossistica indotta dalla Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI) è considerata un tratto geneticamente determinato (Fotosensibilità). Anche se risulta spesso associata a Pattern-sensibilità, sono stati descritti 10-15% di casi pattern-sensibili senza fotosensibilità. Nel presente lavoro riportiamo una famiglia con una coppia di gemelli monocoriali con crisi riflesse indotte da stimoli pattern in assenza di fotosensibilità.

La segregazione del fenotipo è stata analizzata mediante la raccolta dell'albero genealogico. Per la diagnosi sono stati utilizzati i dati clinico-anamnestici e registrazioni Video-EEG digitali a 21 canali, con stimolazioni visive standardizzate (SLI, Pattern e TV).

I probandi A e B (12 anni) presentano un lieve ritardo nello sviluppo motorio, con esame obiettivo generale e neurologico nella norma. Probando A: prima crisi a 11 anni, in veglia, con fissità dello sguardo, trisma, cianosi periorale, scialorrea, della durata di 5 minuti, seguita da vomito. L' EEG post-critico mostra anomalie lente diffuse, prevalenti in T-O destra. RMN cerebrale nella norma. Nell'anno successivo presenta altri 4 episodi critici indotti da stimoli visivi ambientali. La video-EEG evidenzia una focalità T-O, prevalente a destra, tendente alla diffusione, attivata dall'HP, dal Pattern e dalla visione della TV, senza attivazione alla SLI. Probando B: presenta la sua prima crisi lo stesso giorno del probando A, con destro-versions oculare e del capo, di breve durata, seguita da vomito. L'EEG post-critico mostra anomalie lente diffuse e la TAC è negativa. Nell'anno successivo presenta un episodio critico durante l'esposizione a stimoli visivi ambientali. La registrazione video-EEG a riposo e durante le prove di attivazione è sovrapponibile a quello del probando A. Sulla linea materna si segnala familiarità per epilessia ad insorgenza in pre-adolescenza.

La presenza di una sensibilità agli stimoli pattern in assenza di fotosensibilità sostiene l'ipotesi di un'eziologia genetica specifica, all'interno delle epilessie riflesse geneticamente determinate.

Quadro Lennox-Gastaut like in paziente con mutazione gene CACNA1A e EFHC1 in famiglia con epilessia generalizzata

E. Osanni, V. Sarcona, S. Negrin, P. Bonanni

U.O. Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea Conegliano

Mutazioni del gene CACNA1A, che codifica per la subunità principale del P/Q canale del calcio sono associate a Atassia Episodica tipo 2 (EA2). Mutazioni in CACNA1A sono inoltre associate a Eemicrania Emiplegica Familiare tipo 1 e Atassia Spinocerebellare tipo 6.

Qualche paziente con Atassia episodica complicata da epilessia ha mostrato mutazioni di CACNA1A portando alla conclusione che la disfunzione del canale P/Q possa esser legata/associata a Epilessia nell'Uomo.

Nel 7% infatti si ha l'epilessia - che rappresenta un aumento del rischio sette volte l'epilessia rispetto al rischio di fondo della popolazione ($P < 0,001$).

In letteratura ci sono stati dei tentativi di determinare se la variazione genetica nel gene è associata con il fenotipo epilessia e la gravità. Sono state prevalentemente descritte forme di Epilessia Generalizzata tipo Assenza (J Physiol 588.11 2010).

Sono state descritte varianti nella regione codificante di CACNA1A che conferisce una perdita di funzione del canale P / Q - tipo associati con atassia episodica e l'epilessia .

Presentiamo un paziente con Epilessia Lennox-like, Atassia e deficit Cognitivo portatore di mutazione del Gene CACNA1A (ereditato dal padre) e EFHC1 (ereditata dalla madre) in famiglia con fenotipo variabile di Epilessia Generalizzata e/o anomalie generalizzate.

Storia familiare: sorella, padre e sorella del padre con epilessia con rare crisi tonico-cloniche generalizzate in età adulta e assenze nella sorella del padre, nipote con eeg patologico)

Storia pre e perinatale non significativa, sviluppo psicomotorio primi due anni normale.

Esordio crisi a 2a 7m con cloniche generalizzate (> 40'), frequenza settimanale, non febbre; crisi toniche con caduta, pluriquotidiane

Successivo quadro di Epilessia Lennox-like con crisi atoniche con caduta capo e del tronco, crisi miocloniche, assenze atoniche pluriquotidiane .

Dai 9a AA, crisi toniche subentranti, SDM talvolta scatenati da febbre.

Quadro neurologico successivo di deficit cognitivo e disturbo del movimento tipo atassico.

Poniamo in discussione la relazione causale tra il fenotipo epilettico e la mutazione ereditata dal padre rispetto all'epilessia e al quadro clinico.

Le mutazioni in EFHC1 sono riportate come associate a juvenile myoclonic epilepsy (Suzuki 2004). La mutazione EFHC1 presente nella madre e nel nostro probando è citata nello stesso paper, ma data come polimorfismo non patologico in Stogmann 2006.

Che valore presenta la coesistenza di queste due mutazioni nel nostro probando a delineare il fenotipo epilettologico?

Descrizione di una famiglia con epilessia e miotonia

P. Bernardo¹, L. del Gaudio², S. Striano², A. Coppola²

¹ *Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medici Preventiva, Neuropsichiatria infantile, Seconda Università degli Studi di Napoli*

² *Centro Epilessia. Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche. Università Federico II, Napoli*

Descriviamo una famiglia di tre generazioni con epilessia e miotonia.

La probanda (II-1), prima di 4 germani, presenta un quadro di epilessia generalizzata insorta all'età di 39 anni, in trattamento con sodio valproato. All'EEG si segnala abbondante attività parossistica generalizzata, con punte-onda e polipunte-onda. Reperto elettromiografico di miotono, clinicamente silente. Studio neuroradiologico negativo.

Il fratello della probanda (II-2), presenta un quadro di epilessia del lobo temporale con secondaria generalizzazione, esordio delle crisi all'età di 8 anni, storia di ritardo delle acquisizioni, probabile fotosensibilità, crisi psicogene e fenomeno miotonico. All'EEG ritmo di fondo theta, attività parossistica, subcontinua, temporale destra. Alla RM area di elevato segnale in T2 e FLAIR al polo temporale di sinistra, a sede sottocorticale. Reperti neurografici nella norma; lo studio elettromiografico ha mostrato in tutti i muscoli esplorati evidenti segni di ipereccitabilità muscolare con attività spontanea di tipo miotonico. In trattamento con fenitoina, oxcarbazepina, clonazepam, fenobarbitale, lamotrigina; attualmente scarso controllo delle crisi. Il figlio (III-1) con Sindrome di West e ritardo psicomotorio. Sorella della probanda (II-4) unicamente con fenomeno miotonico alla EMG.

Il padre (I-9) presenta una storia di epilessia generalizzata con esordio all'età di 36 anni, fotosensibilità, ed attualmente in trattamento con sodio valproato e fenobarbitale. Lo studio neurofisiologico mostrava attività elettromiografica di tipo miotonico. Lo studio neuroradiologico risultava negativo. Allo stato, buon controllo delle crisi, EEG privo di attività parossistica, assente miotono clinico. Una sorella del padre (I-7) con epilessia generalizzata e sospetto fenomeno miotonico; una seconda sorella (I-8) con epilessia generalizzata in trattamento con sodio valproato, la cui unica figlia presenta un quadro di epilessia e ritardo mentale.

Presentiamo questo interessante nucleo familiare al fine di discutere su eventuali suggerimenti clinici, terapeutici e gli aspetti genetici.

Due casi una etiologia?

G. Crichiutti

Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine – Clinica Pediatrica, Udine

KR nato il 27.11 2009, con storia perinatale e familiare non significative, cugino di 21 anni in terapia con CBZ per epilessia apparentemente idiopatica, zia paterna epilessia sintomatica da neoplasia cerebrale. Viene ricoverato all'età di 5 mesi per episodio critico generalizzato (sguardo fisso, ipertono, scosse ai 4 arti) della durata di 30 secondi. Vengono registrate 3 crisi elettrocliniche. EEG intercritico nel sonno lento frontale dx con sovrincise punta o punta-onda (VWV.) RMN encefalo dubbia displasia corticale focale/amartoma frontale dx. Avviato fenobarbital che garantisce ottimo controllo.

13.08.2010 dopo nove mesi di pieno benessere ricompaiono diverse crisi questa volta caratterizzate da sguardo deviato a snx, ipertono e qualche clonia braccio snx., durata 2-3 minuti. Nonostante l'aumento del FB e l'introduzione di acido valproico e levetiracetam (i cui livelli rimangono molto bassi) le crisi aumentano. La RMN non conferma l'interpretazione precedente. Datp il quadro di epilessia focale farmaco-resistente l'ipotesi di una DCF profonda rimane e inviato a consulenza a Milano (dr Francione) che conferma il sospetto e programma studio pre-chirurgico.

Le crisi aumentano, pluriquotidiane di giorno e notte. Nuovo ricovero in quanto oltre a ciò presenta riduzione dell'uso della mano snx che aumenta fino a configurare un'emiparesi snx. (lesione vascolare?, Rasmussen?) Viene inserita CBZ, fa un breve ciclo di steroide e poi TPM dopo il quale le crisi si arrestano in modo repentino e lentamente si assiste al recupero delle funzioni motorie dell'emisoma sinistro.

Dopo un paio di mesi le crisi riprendono (5-10/die). Viene fatto un tentativo di trattamento con steroide senza effetti (vww.). Viene ricoverato al Niguarda dove esegue RMN e angiografia negative. Viene programmata StereoEEG. Nel frattempo aggiustando TPM, CBZ e LVT le crisi vengono discretamente controllate.

Non parla, ma la deambulazione è buona. Maggio 2012 StereoEEG a Milano: non vengono registrate crisi ma sospendendo i farmaci salvo la CBZ viene registrato con precisione il focolaio frontale profondo e viene programmato l'intervento.

18.09.2012 Cortectomia frontale destra: "Displasia citoarchitetturale senza anomalie balloniformi tipo 2IIA sec. ILAE di F1 posteriore." Si avvia lento e graduale scalo della terapia fino a sospensione, logopedia e graduale avvio e progresso del linguaggio.

KA sorellina nata il 31.06.2004 da TC per IUGR a 36 sett. Di gestazione. Crescita e sviluppo successivi regolari. A 8 anni inizia ad avvertire episodio descritti come parestesia, irrigidimento e tremore all'estremità inferiore snx. Gli episodi continuano, talora con associata perdita di contatto e successiva fase di spossamento con transitorio disturbo della deambulazione. L'EEG dimostra sporadiche brevi scariche di Punta-Onda diffuse prevalentemente occipitali e in due occasioni brevi runs di ritmo lento alle derivazioni centrali dx e del vertice. RMN encefalo negativa. Avviato acido valproico e, per la persistenza di qualche crisi in sonno, clobazam.

Dopo due anni di benessere prova a sospendere il clobazam e riprendono due episodi di dispercezione del piede snx e poi una crisi generalizzata. Riprende la terapia.

Possibile eziologia simile? Si introduce e discute la problematica del gene DEPDC5.

Mutazione del gene *CHRNA2* in una famiglia con fenotipo BFIS (Benign Familial Infantile Seizures): possibile ruolo dei recettori nicotinici, altre sindromi epilettiche

M. Trivisano¹, A. Terracciano², T. Milano³, S. Cappelletti⁴, E.S. Bertini², F. Vigevano¹, N. Specchio¹

¹U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² U.O. Medicina Molecolare e Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³Dipartimento di Biochimica “Rossi Fanelli” Università La Sapienza, Roma

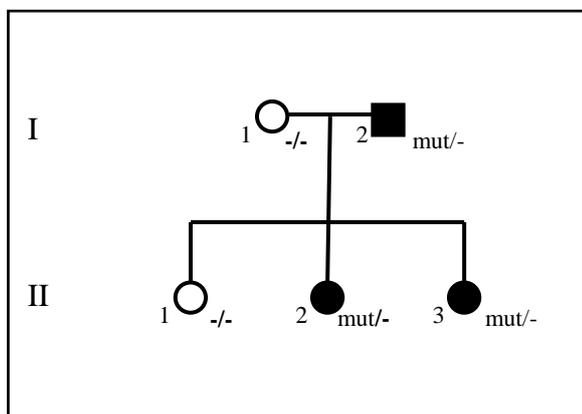
⁴U.O. Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Mutazioni nei geni codificanti per i recettori nicotinici *CHRNA4*, *CHRNA2* e *CHRNA2* sono tipicamente associate ad Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (ADNFLE). Le mutazioni nei geni *CHRNA4* e *CHRNA2* sono le più frequenti. Al contrario mutazioni del gene *CHRNA2* sono state descritte soltanto in una famiglia (Aridon et al., 2006).

Attraverso sequenziamento con TrueSeq Custom Amplicon (TSCA) (illumina, San Diego, CA), contenente i geni *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN8A*, *SCN1B*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *CHRNA2*, *CHRNA4*, *CHRNA2*, abbiamo trovato una mutazione *missense* del gene *CHRNA2* (c.1126C>T;p.Arg376Trp) in una famiglia con fenotipo BFIS (Benign Familial Infantile Seizures). BFIS è una condizione a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dall'insorgenza di crisi epilettiche focali con e senza generalizzazione, in bambini di età inferiore ai 2 anni con normale sviluppo psicomotorio. I geni finora associati a questo fenotipo sono *PRRT2*, *KCNQ2*, *KCNQ3* e *SCN2A*.

La famiglia che descriviamo è composta da 5 membri (figura). Gli affetti sono il padre (I, 2) e due figlie (II, 2 e II,3). L'età di esordio delle crisi è tra 6 e 24 mesi. Le crisi, spesso in cluster, sono caratterizzate da arresto psicomotorio, lenta deviazione laterale del capo e degli occhi, ipotonia diffusa, cianosi, clonie unilaterali talora con diffusione bilaterale, durata di 30-40 secondi. In tutti gli affetti, la RMN encefalo è risultata nella norma e gli EEG intercritici non hanno mostrato alterazioni di rilievo ad eccezione di qualche onda lenta in sede posteriore. Tutti gli affetti hanno presentato un buon outcome con controllo delle crisi e normale sviluppo psicomotorio. Si tratta della seconda famiglia con epilessia associata a mutazione del gene *CHRNA2*, la prima con fenotipo BFIS. Considerando che in circa il 10% delle famiglie con fenotipo BFIS non è stato ancora identificato un gene responsabile, questa famiglia potrebbe rappresentare il punto di partenza per esplorare il ruolo di *CHRNA2* nelle famiglie con fenotipo BFIS risultate negative per i geni finora noti.

Figura. Pedegree famiglia con fenotipo BFIS e mutazione *CHRNA2*





Identificazione di una mutazione puntiforme a mosaico nel gene PCDH19 in un paziente maschio mediante Next-generation sequencing

A. Terracciano, M. Trivisano, E.S. Bertini, R. Cusmai, L. Fusco, F. Vigevano, N. Specchio

Dipartimento di Neuroscienze Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Mutazioni del gene PCDH19 sono state recentemente associate ad una forma di epilessia caratterizzata da crisi focali e generalizzate, con esordio tipicamente in cluster. Il gene PCDH19, localizzato sul cromosoma X (Xq22.1), mostra un'ereditarietà X-linked inusuale che colpisce le sole femmine. Il meccanismo di interferenza cellulare è stato chiamato in causa per spiegare tale base ereditaria; in base ad esso solo maschi a mosaico manifestano il fenotipo epilettico. Fino ad oggi sono state descritte in letteratura un centinaio di pazienti femmine, ed un solo un maschio. Attraverso un' approccio di target Next Generation Sequencing (NGS), abbiamo caratterizzato una mutazione puntiforme nel gene *PCDH19* in un bambino di 4 anni con epilessia. La tecnica di TruSeq Custom Amplicon ha permesso di rilevare la variante de novo p.Y306X in uno stato di mosaico. L'allele mutato, inizialmente filtrato dal software risponde del 10% del DNA totale. L'allele è stata confermata mediante Sanger, rilevando un basso picco elettroferografico prossimo al minimo livello di risoluzione. Fino ad oggi, lo screening molecolare tradizionale per l'epilessia legata a PCDH19 è stata destinata a tutte le pazienti femmine con epilessia ad insorgenza precoce con o senza ritardo mentale, escludendo generalmente i maschi. Con approccio NGS, siamo stati in grado di rilevare, una mutazione puntiforme in PCDH19 mosaico in un paziente di sesso maschile. Tale dato amplia lo spettro mutazionale della malattia e aprire nuove opportunità per le diagnosi molecolari nei pazienti con un particolare tipo di epilessia che è ancora oggi sotto-diagnosticata nei maschi.

Mutazione del gene SCN1A in una famiglia con diversi fenotipi epilettici: presentazione di un caso

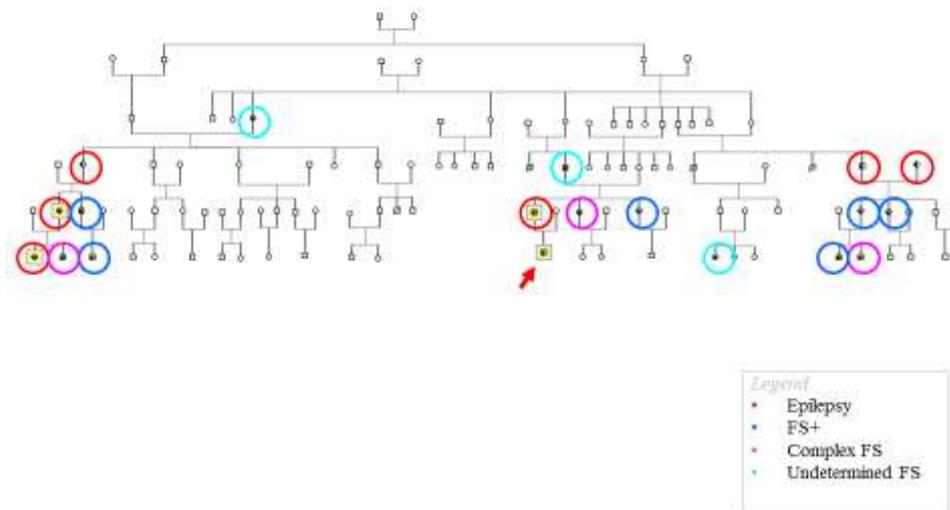
A. Montagnini, R. Monni, F. Beccaria, B. Frassine, P. Striano°, G. Capovilla

Centro Regionale per l'Epilessia, Mantova

° U.O. Malattie Muscolari e Neurodegenerative dell'Università di Genova, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Presentiamo il caso di un maschio di 5 anni che dall'età di 17 mesi ha presentato dapprima convulsioni favorite anche da modesti rialzi termici, quindi dall'età di 2 anni e 4 mesi ha iniziato a presentare episodi critici focali, seguiti nei mesi successivi da stati di male focali ricorrenti, talvolta in corso di febbre. Numerosi tentativi terapeutici si sono rivelati inefficaci, solo l'introduzione di stiripentolo ha determinato la scomparsa degli stati di male (da 7 mesi), mentre gli episodi critici focali, di breve durata, persistono numerosi. I traccati EEG dapprima privi di anomalie, attualmente presentano numerose anomalie parossistiche, multifocali. Il probando fa parte di una famiglia di 15 soggetti affetti da una nuova mutazione missense del gene SCN1A (vedi albero genealogico). I soggetti affetti presentano diversi fenotipi (convulsioni febbrili, convulsioni febbrili complesse, epilessia focale, epilessia generalizzata) e la loro caratteristica comune è la farmaco-sensibilità. Il nostro bambino invece presenta crisi convulsive polimorfe farmaco-resistenti con anomalie EEG multifocali.

Genealogical tree





SCN1A e SCN1B: dalle convulsioni febbrili all'epilessia mioclonica

V. De Giorgis¹, S. Olivotto², F. Brustia², G. Papalia², R. Ciccone³, P. Veggiotti^{1,2}

¹Brain and Behaviour Department, Università di Pavia, Pavia

²Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale "C Mondino", Pavia

³Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia

Presentiamo la storia clinica di una paziente del 2005, familiarità negativa per epilessia, positiva per emicrania (linea materna).

Gravidanza e parto normodecorsi, sviluppo psicomotorio nella norma.

All'età di 16 mesi, otto giorni dopo la vaccinazione trivalente, in pirolessia (37,5°C) la paziente ha presentato un primo episodio critico caratterizzato da perdita di coscienza, revulsione dei globi oculari, scialorrea, ipertono generalizzato e scosse cloniche ai quattro arti, della durata di pochi minuti. Negli anni successivi la paziente ha presentato diversi episodi in moderata pirolessia (attorno ai 37°C) o in apirolessia, a semeiologia sovrapponibile, resistenti al VPA.

I traccati EEG evidenziavano incostantemente anomalie generalizzate ma più frequentemente buona organizzazione e assenza di anomalie. RMN encefalo e DWI nella norma.

Nel sospetto di una forma GEFS+ / SMEIB si eseguiva analisi di mutazione del gene SCN1A con riscontro di mutazione in eterozigosi (Chr2: g.166929960C>T), ereditata dal padre.

Nel corso degli anni il quadro epilettologico è evoluto con comparsa, accanto alle note crisi tonico-cloniche generalizzate (recentemente ben controllate da elevati dosaggi di LEV), di mioclonie a semeiologia variabile: inizialmente prevalentemente palpebrali, attualmente prossimali agli arti superiori, e di un tracciato molto attivo caratterizzato da frequenti scariche di polipunta-onda diffuse di grande ampiezza in veglia e soprattutto in sonno associate ad anomalie focali anteriori.

L'obiettività neurologica e il livello cognitivo sono sempre stati nella norma (ultima WISC-IV QIT 106).

Per una migliore caratterizzazione della paziente è stato eseguito pannello di Next Generation Sequency con riscontro accanto alla nota mutazione ad ereditarietà paterna del gene SCN1A, di mutazione de novo di SCN1B (Chr19: g.35523542G>A).

Si discuterà l'associazione del quadro epilettologico della paziente con i risultati al NGS.



11:30 – 12:30

Sessione Aggiornamento Studi in corso e Nuove Proposte

Proposta di studio elettrofisiologico delle mutazioni in KCNQ2 e KCNQ3 in pazienti con BFNS ed encefalopatia epilettica

M. Tagliatela

Percorso condiviso della genetica delle epilessie:

LICE - Emilia-Romagna

D. Passarelli, F. Bisulli, A. Boni, A. Guerra, P. Ricciardelli, R. Rizzi, M. Santucci, R. Michelucci

Aggiornamento studio genetico sulla Epilessia Frontale Notturna

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

Aggiornamento studio genetico Epilessie Temporali familiari

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

Analisi genetica Esoma Sindrome di Lennox-Gastaut

F. Zara, G. Gobbi

Presentazione Pannello Test Genetici Encefalopatie Epiletiche

F. Zara



Percorso condiviso della genetica delle epilessie: LICE – Emilia Romagna

Gruppo di Studio di Genetica Sezione Regionale Emilia Romagna – LICE

In rappresentanza: D. Passarelli, F. Bisulli, A. Boni, A. Guerra, P. Ricciardelli, R. Rizzi, M. Santucci, R. Michelucci

La sezione regionale LICE Emilia Romagna ha organizzato con i genetisti dei servizi di genetica clinica del territorio un percorso diagnostico condiviso per l'inquadramento di fenotipi epilettici suggestivi di un'etiologia genetica.

Organizzazione:

- 1) contatti con i servizi di genetica clinica dell'E.R. organizzati secondo un modello ub & spoke;
- 2) valutazione delle potenzialità e dei bisogni della regione
- 3) condivisione di un percorso "diretto" di consulenza genetica e accesso al test genetico secondo modalità concordate, modulate su tre tipi di fenotipo epilettico
 - a) epilessia isolata
 - b) associata ad altri segni neurologici
 - c) associata ad interessamento multisistemico.
- 4) ogni ambulatorio e centro epilessia della regione afferisce al servizio di genetica della propria azienda di appartenenza.

Percorso:

- a) inquadramento clinico sindromico del fenotipo epilettico
 - anamnesi clinica ed epilettologica
 - anamnesi familiare
 - consulenza neuropsicologica
 - indagini neurofisiologiche e neuroradiologiche
- b) invio alla consulenza genetica con relazione clinica di inquadramento
- c) consulenza genetica
 - Inquadramento clinico
 - visita dismorfologica ± indicazione di indagini clinico-strumentali
 - indicazione dei tests genetici appropriati
 - interpretazione dell'esito del test
 - informazione sulla m.genetica (specie se complessa)
 - ripercussioni familiari della diagnosi della m.genetica
 - Opzioni riproduttive
 - Diagnosi prenatale



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

A compimento, abbiamo proposto una brochure che adeguatamente discussa vorremo proporre come raccomandazione per l'inquadramento delle forme di epilessia determinate geneticamente.

Il lavoro contiene:

- 1) Una parte genetica con indicazioni e usi della consulenza genetica, la definizione di tests genetici e brevi note su alcuni tests genetici. Sono espresse inoltre le raccomandazioni del nucleo di coordinamento della rete dei Servizi di Genetica Medica: note normative, il consenso informato i contenuti del consenso informato
- 2) Una parte neurologica con la descrizione delle caratteristiche cliniche neurofisiologiche dei principali fenotipi epilettici a eziologia genetica.



- 12:30 – 13:30** **Casi Sottocommissione Cromosomopatie, Sindromi Dismorfiche e Malformazioni Corticali**
Coordinatori: *M. Elia – D. Pruna*
- Encefalopatia, epilessia, atrofia ottica e macchie caffè latte associate a Ring 17**
C. Leta, V. Menghi, C. Stipa, L. Alvisi, L. Ferri, L. Licchetta, B. Mostacci, F. Bisulli, P. Tinuper
- Sindrome del cromosoma 17 ad anello ed epilessia: descrizione clinico-EEGrafica**
E. Pavlidis, N. Pietrafusa, M. Nikanorova, I.Y.A. Al-Modhwahi, R. Steensbjerre Møller, G. Rubboli, A. La Neve, E. Gardella
- Epilessia e duplicazione del cromosoma 16: descrizione di un caso clinico**
I. Bagnasco, R. Blé, P. Dassi, E. Di Gregorio, A. Brusco, P. Vigliano
- Duplicazione Xq28 coinvolgente MECP2 in un soggetto di sesso femminile: fenotipo elettroclinico e long-term follow up**
L. Marangio, A. Boni, G. Gobbi
- Microduplicazione 22q11.22 di 218.5 kb, di origine paterna, in due sorelle presentanti ritardo psicomotorio ed alterazioni EEG: causativa o no?**
L. Ronzoni, I. Fiocchi, L. Spaccini, M. Mastrangelo
- Delezione 9q21.11- 9q21.13 in una famiglia con ritardo mentale ed epilessia**
P. Banfi, P. Granata, A. Genoni, R. Casalone

13:30 – 14:00 Pausa Pranzo



Encefalopatia, epilessia, atrofia ottica e macchie caffè latte associate a Ring 17

C. Leta, V. Menghi, C. Stipa, L. Alvisi, L. Ferri, L. Licchetta, B. Mostacci, F. Bisulli, P. Tinuper

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche

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

Descriviamo il caso di una paziente di 23 anni con encefalopatia ed epilessia in portatrice di cromosoma 17 ad anello in mosaico (64%).

Familiarità per neoplasie nel ramo materno e cardiopatia nel fratello. Nata alla 35esima settimana da taglio cesareo per ritardo di crescita intrauterino. Ritardo nello sviluppo psico-fisico. Destrimane. A 2 anni e 4 mesi esordio crisi in sonno con iniziale buona risposta al vigabatrin. A 6 anni ricomparsa degli episodi in sonno, tuttora presenti, caratterizzati da fissità dello sguardo, rottura del contatto, rossore al volto, ipotonia, scialorrea, respiro stertoroso della durata di circa 20 sec con frequenza fino a plurinotturna. Contestuale esordio di secondarie generalizzazioni a frequenza sporadica. A 10 aa esordio di crisi in veglia caratterizzate da arresto del contatto, lenta caduta a terra, rapida ripresa associata ad atti respiratori profondi e frequenti e successivo lieve impaccio del linguaggio; durata < 1 min. A 12 anni circa comparsa di episodi in veglia caratterizzati da sensazione di cedimento agli AAI accompagnati in alcune occasioni da caduta a terra, senza perdita di coscienza. Frequenza plurimensile. Le crisi, sia in sonno che in veglia, sono farmacoresistenti. All'ingresso in reparto la paziente assumeva: fenitoina 300 mg/die; vigabatrin 4000 mg/die; zonisamide 200 mg/die

EON: ipertelorismo, iperplasia gengivale, basso impianto delle orecchie, numerose macchie caffè-latte agli arti, al tronco e al dorso, ipotonia ai 4 arti, alterazione della sensibilità propriocettiva agli AAI e della grafestesia alle mani. EEG: anomalie parossitiche diffuse, prevalenti sulle due regioni rolandiche; registrazione di una crisi tonica simmetrica ed una crisi con perdita di tono diffusa. RM encefalo: megacisterna magna e sottovermiana, con impronta sugli spazi subaracnoidei dei folia del verme inferiore; 4° ventricolo di dimensioni aumentate, in comunicazione con gli spazi liquorali attraverso un'ampia regione del forame del Magendie; spazi subaracnoidei cerebellari e vermiani più ampi rispetto alla norma per età. Omogeneo incremento di spessore di tutto il neurocranio. OCT: lieve riduzione diffusa dello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche. La paziente è risultata essere portatrice di un'anomalia cromosomica complessa caratterizzata da delezione subtelomerica del braccio corto di un cromosoma 17 (in tutte le cellule analizzate), cromosoma 17 ad anello in mosaico (64%), monosomia del cromosoma 17 (<10%), piccola duplicazione sul cromosoma 12.

Presentiamo questo caso per discutere il fenotipo clinico ed elettrofisiologico in paziente portatrice di cromosoma 17 ad anello focalizzandoci sugli aspetti più peculiari.

Sindrome del cromosoma 17 ad anello ed epilessia: descrizione clinico-EEGrafica

E. Pavlidis^o, N. Pietrafusa[^], M. Nikanorova^o, I.Y.A. Al-Modhwah^o, R. Steensbjerre Møller^o, G. Rubboli^o, A. La Neve[^], E. Gardella^o*

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

^o Danish Epilepsy Centre Filadelfia, Dianalund, Denmark

[^] Centro per la diagnosi e cura delle Epilessie, Università di Bari

La sindrome del cromosoma 17 ad anello è stata descritta per la prima volta nel 1970. Ne esistono 2 forme: 1) sindrome di Miller-Dieker con dismorfismi marcati e prognosi severa, 2) una forma più lieve caratterizzata da ritardo mentale, crisi epilettiche, bassa statura e dismorfismi minori. È stato suggerito che l'epilessia in soggetti con cromosoma 17 ad anello possa avere caratteristiche simili a quelle dei soggetti affetti da cromosoma 20 ad anello.

Descriviamo 2 casi di soggetti affetti da sindrome da cromosoma 17 ad anello in forma lieve. Entrambi i pazienti sono stati sottoposti a registrazione video-EEG, valutazione neuropsicologica, valutazione genetica ed indagini neuroradiologiche.

Paziente 1: maschio di 18 anni. L'esame obiettivo neurologico evidenziava lievi dismorfismi faciali e lieve impaccio nelle prove cerebellari. Il soggetto presentava crisi pluriquotidiane insorte dall'età di 1 anno, di tipo (1) tonico con o senza secondaria generalizzazione e (2) focale con staring, automatismi oroalimentari e mioclonie palpebrali o delle estremità, di breve durata, sia durante la veglia che in sonno. I traccianti EEG evidenziavano anomalie epilettiformi a distribuzione multifocale, con foci indipendenti in sede temporale bilaterale. A 15 anni ha presentato un episodio di stato di male nonostante la politerapia anticemiziale (LEV, CLB, PHT, PRG) e con VNS.

Un tracciato critico video-EEG poligrafico eseguito all'età di 17 anni documentava una breve crisi tonica durante la veglia, caratterizzata da onde aguzze e attività theta (a 6 Hz) in sede fronto-temporale sinistra.

La RMN cerebrale poneva il sospetto di una displasia in sede fronto-parietale sinistra, vicino alla scissura silviana.

Il paziente è stato trattato sia con terapia farmacologica (CBZ, OXC, VPA, LTG, CLB, PRG, TGB, STM, TPM, PHT, LEV, ZNS, LCM, ESL, FLB), che con dieta chetogena e VNS, senza mai ottenere il controllo delle crisi. Ciononostante ha presentato una riduzione in frequenza e durata in particolare delle crisi toniche, sia con LEV che con VNS.

Paziente 2: femmina di 30 anni, affetta, oltre che dalla sindrome del cromosoma 17 ad anello, anche da neurofibromatosi. L'esame neurologico evidenziava un impaccio globale. Dall'età di 3 anni, presentava crisi quotidiane caratterizzate da (1) staring, ipertono e caduta a terra, con afasia post-ictale o (2) crisi focali con automatismi oroalimentari, respiro stertoroso, clonie agli arti e incontinenza sfinterica. Un EEG standard evidenziava anomalie parossistiche subcontinue in entrambe le aree frontali, con prevalenza sinistra. La RMN cerebrale evidenziava una displasia corticale in sede frontale sinistra e multiple aree subcorticali iso-intense col liquor in tutte le sequenze in sede fronto-mediale sinistra (multipli spazi giganti di Virchow-Robin). La paziente è stata sottoposta a svariati trattamenti farmacologici (VPA, FLB, CBZ, GVG, LTG, TPM, LEV) senza raggiungere il controllo delle crisi. Il migliore risultato si è ottenuto col LEV; al contrario, durante il trattamento con ZNS ha sviluppato uno stato epilettico non convulsivo.

I due soggetti hanno entrambi presentato una forma di epilessia ad insorgenza nella prima infanzia, caratterizzata da crisi focali complesse e toniche con o senza secondaria generalizzazione, resistenti a svariati presidi terapeutici. I migliori risultati nel controllo delle crisi sono stati ottenuti con terapia con LEV e con VNS (un paziente), mentre la ZNS ha scatenato uno stato di male non convulsivo in uno dei due pazienti.



Epilessia e duplicazione del cromosoma 16: descrizione di un caso clinico

I. Bagnasco, R. Blé*, P. Dassi*, E. Di Gregorio°, A. Brusco°, P. Vigliano**

**Centro di riferimento regionale per l'Epilessia dell'età evolutiva, Osp. Martini ASLTO1 Torino*

° Genetica Medica Osp. Molinette-Città della Salute, Torino

Descriviamo il caso di un bambino di sesso maschile, unicogenito, nato da ICSI da genitori sani non consanguinei. Il paziente è giunto alla nostra osservazione all'età di 5 aa per una valutazione epilettologica di episodi accessuali a tipo assenza complessa.

Il fenotipo somatico del bambino è caratterizzato in particolare da dimorfismi facciali configuranti una ipoplasia del midface con downslanting delle rime palpebrali. Non rilevate malformazioni encefaliche, cardiache, renali né a carico di altri organi e apparati. Sul versante neuropsichiatrico si segnala un ritardo globale dello sviluppo neuropsicomotorio con particolare compromissione del linguaggio espressivo e un disturbo dell'attenzione con tendenza all'iperattività.

L'approfondimento genetico mediante arrayCGH ha evidenziato una duplicazione del cr 16q22.1 di circa 13 Mb.

Si riporta lo studio video-eeG del bambino e il suo follow-up clinico a 24 mesi dall'esordio.

Duplicazione Xq28 coinvolgente MECP2 in un soggetto di sesso femminile: fenotipo elettroclinico e long-term follow up

L. Marangio, A. Boni, G. Gobbi

U.O.C. Neuropsichiatria infantile, IRCCS, Istituto Delle Scienze Neurologiche Bologna

Le sindromi da microduplicazione Xq28 presentano diverse caratteristiche cliniche a seconda del sesso del probando, dell'estensione del riarrangiamento e del contenuto genico della porzione duplicata. I soggetti di sesso maschile presentano un fenotipo clinico caratteristico: severo ritardo psicomotorio, ipotonia assiale, progressivo deterioramento neurologico, assenza di linguaggio, infezioni ricorrenti, disfunzioni vescicali, anomalie genitali e caratteristiche facciali peculiari. I soggetti di sesso femminile portatrici sono solitamente asintomatiche, per il fenomeno di inattivazione preferenziale del cromosoma X alterato. Le pazienti sintomatiche sono rare, possono presentare eccezionalmente un fenotipo clinico simile a quello dei maschi affetti, o, più frequentemente, presentano un ritardo mentale lieve-moderato, combinato variabilmente a caratteristiche autistiche, infezioni ricorrenti, stipsi, problematiche neurologiche, tra cui epilessia, ad esordio tardivo.

Descriviamo il caso di una ragazza di 26 anni, affetta da encefalopatia ed epilessia ad esordio molto precoce. Familiarità per epilessia e decessi in epoca perinatale nel gentilizio materno. Nata a 37settimane di EG da gravidanza normodecorsa, parto distocico con cianosi marcata per cordone ombelicale intorno al collo, ha presentato verosimile ma non documentata sofferenza perinatale. Peso alla nascita 2450 gr. Fin da subito ritardo delle tappe dello sviluppo psicomotorio con deambulazione acquisita a 24 mesi, parola non acquisita. A 10 mesi e 15 episodi due episodi di convulsione febbrile complessa (durata >30'). A 12 mesi esordio di epilessia caratterizzata da brevissime crisi miocloniche generalizzate a cui, nel corso degli anni, si associano crisi mioclono-atoniche, toniche riflesse o spontanee, e crisi di caduta del capo. Il suo tracciato EEG presenta un'attività di fondo alterata e rallentata con anomalie bilaterali a predominanza anteriore, con costituite da Punta seguita da ampia onda lenta, sincrona con la caduta del capo, cui può fare seguito un appiattimento dei ritmi. L'ultima RM cerebrale documenta multiple areole di alterato segnale della sostanza bianca periventricolare con tendenza alla confluenza in sede retro trigonale sinistra, alla corona radiata ed ai centri semiovali, specie a sinistra.

Con il tempo si sono resi evidenti dimorfismi del fenotipo, e si è instaurato un quadro neurologico complesso di grave ipotonia globale, incompetenza deglutitoria, con frequenti infezioni febbrili, vescica neurogena, stipsi ostinata, stereotipie di dondolamento del capo e manuali prevalenti sulla linea mediana, regressione progressiva con perdita delle abilità motorie precedentemente acquisite.

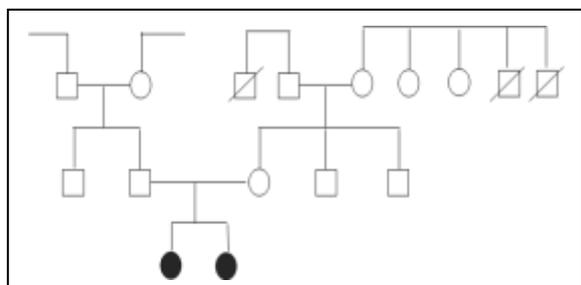
Le indagini genetiche, quali cariotipo ad alta risoluzione, studio del sito fragile FRAXA del gene FMR1, analisi molecolare regione PWS/AS, studio mirato a sindrome di Sturge Weber e Displasia setto ottica, FISH del cromosoma 15, test di metilazione, analisi dei telomeri. sono risultate negative. L'analisi dei CGH Array, condotta all'età di 24 anni, ha permesso di individuare una duplicazione parziale del braccio lungo del cromosoma Xq28, di 286 Kb, non riportata nel database dei polimorfismi, coinvolgente 7 geni, tra cui MECP2.

Il caso descritto merita attenzione per la gravità del quadro clinico ed EEG, in quanto presentato da una paziente di sesso femminile, con un tipo di alterazione genetica solitamente non correlata a fenotipi così severi.

Microduplicazione 22q11.22 di 218.5 kb, di origine paterna, in due sorelle presentanti ritardo psicomotorio ed alterazioni EEG: causativa o no?

L. Ronzoni, I. Fiocchi, L. Spaccini*, M. Mastrangelo

Neurologia Pediatrica e *Genetica Medica, Osp V. Buzzi, AO ICP, Milano



Si tratta di due sorelle, di 5 e 2 anni - genitori sani non consanguinei - anamnesi personale e familiare negative.

Entrambe le gravidanze regolari - ecografie nella norma (crescita e morfologia fetale). La sorella maggiore nasce a 40+3 EG - TC per oligoidramnios e MAF ridotti. PN 3020 gr, LN 48 cm, CC 33 cm, Apgar 6-8.

Dal 3° mese di vita riduzione dell'accrescimento staturo-ponderale, comparsa di microcefalia, presenza di difficoltà nell'alimentazione (rigurgiti), ipertono agli arti con ipotonia dell'asse e disturbi del sonno (frequenti risvegli, non apnee). Ritardo dello sviluppo psicomotorio. A 1 anno di vita comparsa di episodi di ammiccamento oculare e ipertono agli arti a risoluzione spontanea.

EEG: anomalie epilettiformi generalizzate in addormentamento senza correlato clinico.

RMN encefalo: ritardo della mielinizzazione e assottigliamento del corpo calloso.

Aminoacidi plasmatici/urinari, acidi organici e MPS urinari nella norma.

Genetica: cariotipo, gene MECP2, test di metilazione per PWS/AS, gene UBE3A: nella norma.

Array-CGH: microduplicazione di 218.5 Kb sul cromosoma 22q11.22 di origine paterna.

Attualmente la bambina presenta peso e CC < al 3°, anomalie minori del volto, assenza di linguaggio, deambulazione con girello, atassia e ipotonia. Anomalie frequenti in sonno. Recentemente è stata registrata una prima crisi di assenza con ipertono.

La sorella minore nasce a termine con parametri auxologici nella norma. Lo sviluppo psicomotorio è ritardato fin dai primi mesi di vita - episodi di strabismo fugace convergente e movimenti di chiusura degli occhi e caduta del capo. EEG: anomalie epilettiformi in sonno. RMN encefalo: spazi perivascolari focalmente ampliati in sede sottocorticale e corpo calloso assottigliato.

A 2 anni e 4 mesi presenta peso e CC < al 3°, anomalie minori del volto, assenza di linguaggio, incapacità a stare eretta.

Array-CGH: microduplicazione di 218.5 Kb sul cromosoma 22q11.22 già documentata nel padre e nella sorella.

La duplicazione coinvolge parte del gene TOP3B: una topoisomerasi implicata nella formazione delle sinapsi e quindi probabilmente coinvolta nella patogenesi di disordini neurologici.

Sono descritti pochi pazienti con microduplicazioni 22q11.2 presentanti anomalie minori del volto, ritardo di crescita, difetti cardiaci, anomalie urogenitali, deficit uditivo, disabilità intellettiva, ritardo nel linguaggio, ritardo motorio, ipotonia, disturbi del comportamento ed epilessia).



Lega Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

E' descritta un'ampia variabilità fenotipica interindividuale e penetranza incompleta - le duplicazioni sono frequentemente ereditate da genitori "sani", per cui sono considerate essere un fattore di suscettibilità che richiede un fattore modificatore perché il fenotipo clinico si esprima. Le duplicazioni riportate in letteratura sono però solitamente più ampie di quella riscontrata nelle nostre probande. In conclusione, è difficile stabilire se la duplicazione individuata debba essere considerata patogenetica o no (CNV benigna?) ma sembra verosimile che lo sia.

esprima. Le duplicazioni riportate in letteratura sono però solitamente più ampie di quella riscontrata nelle nostre probande. In conclusione, è difficile stabilire se la duplicazione individuata debba essere considerata patogenetica o no (CNV benigna?) ma sembra verosimile che lo sia.



Delezione 9q21.11- 9q21.13 in una famiglia con ritardo mentale ed epilessia

P. Banfi, P. Granata, A. Genoni, R. Casalone

*U.O. Neurologia - *Citogenetica e Genetica Medica*

Dipartimento Materno Infantile Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi- Varese

Riportiamo il caso di un giovane nato nell'Agosto 1971; le prime tappe di sviluppo psico-fisico sono state riportate come normali; scolarità con sostegno e difetto di socializzazione. Esordio dell'epilessia nel 1985, all'età di 14 anni, con una crisi generalizzata tonico-clonica in veglia. Si ottenne in seguito un discreto controllo delle crisi con il valproato fino all'età adulta, quando si verificarono episodi critici morfeici, controllati dall'aggiunta di carbamazepina.

Presenta un ritardo mentale lieve-moderato con un profilo disarmonico ai test neuropsicologici per una maggiore compromissione sul piano verbale (QIT 68; QIV 64; QIP 80); e' presente un lieve dismorfismo facciale con labbro superiore sottile. Vi e' una storia di familiarità per ritardo mentale: la sorella ed i due figli –maschio e femmina – della sorella.

Gli EEG registrati all'epoca dell'esordio dell'epilessia avevano documentato scariche di punta-onda generalizzate; le registrazioni in sonno in età adulta hanno evidenziato anomalie epilettiformi focalizzate sulle regioni frontali. Non sono emersi rilievi significativi alla RM encefalica.

Il cariotipo standard e' risultato nella norma. L'array CGH ha individuato un delezione 9q21.11-9q21.13 di 5223 Kb (71.957.699-77.180.807) coinvolgente 5 geni: FXN, TJP2, TMC, TRPM6, RORB. La sorella ed i suoi due figli con ritardo mentale severo presentano la stessa delezione.



AULA MAGNA

14:00 – 14:30

Letture

Neuropharmacogenetics: Evidences and insights in Epilepsy

M. Tuson (Barcellona – ES)

14:30 – 15:30

Tavola Rotonda

Utilizzo del valproato: recenti novità regolatorie ed alternative terapeutiche

Moderatore: *G. Capovilla (Mantova)*

Pro: *A. Gambardella (Catanzaro)*

Contro: *R. Michelucci (Bologna)*

AULA MAGNA

15:30 – 17:30

Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *F. Bisulli – P. Striano*

15:30

Dalle crisi neonatali agli “spasmi affettivi”. Un anno di storia di un bambino con una mutazione KCNQ2

P. Costa, C. Zanus, A. Fabretto, M. Mastrangelo, G. Cricchiutti, M. Carrozzi (Trieste, Milano, Udine)

15:45

Sindrome di Dravet: come sospettare la diagnosi nei casi adulti?

F. Boscaïni, F. Beccaria, B. Frassine, R. Monni, A. Montagnini, E. Pasini, P. Riguzzi, L. Volpi, R. Michelucci, G. Capovilla (Mantova, Bologna)

16:00

MEAK - una nuova forma di epilessia mioclonica progressiva: il fenotipo clinico e neurofisiologico

R. Michelucci, L. Canafoglia, P. Riguzzi, E. Pasini, E. Gardella, G. Rubboli, R.S. Møller, S. Franceschetti (Bologna, Milano, Dianalund – DK)

16:15

Encefalopatia epilettica precoce ad eziologia genetica: correlazione fenotipo-genotipo e implicazioni terapeutiche

R. Dilena, P. Striano, M. Traverso, F. Zara, L. Bassi, L. Tadini, A. Ariodante, S. Barbieri (Milano, Genova)

16:30

Caratteristiche video-poligrafiche delle crisi neonatali in un caso di deficit di proteina D-bifunzionale

E. Castino, E. Fiorini, A. Bordugo, S. Rugolotto, R. Mandarano, C. Galvani, R. Masson, G. Cantalupo (Verona)

16:45

Spasmi infantili ad esordio tardivo: presentazione di due casi clinici e discussione dei risultati Array's CGH

M. Casabianca, C. Davico, F. Torta, R. Vittorini, M. Valerio, E. Rainò, F. Gaiotti, M.C. Giraudo, G.B. Ferrero, G. Capizzi (Torino)

17:00

Sindrome di Wolf-Hirschhorn: descrizione di un nuovo caso

S. de Pasqua, S. Conti, M. Santucci (Bologna, Modena)

17:15

Discussione

17:30 – 17:45

Pausa



Dalle crisi neonatali agli “spasmi affettivi”. Un anno di storia di un bambino con una mutazione KCNQ2

P. Costa, C. Zanus*, A. Fabretto*, M. Mastrangelo**, G. Crichiutti***, M. Carrozzi**

** IRCCS Burlo Garofolo – Trieste*

*** Ospedale dei Bambini V. Buzzi – Milano*

**** Azienda Ospedaliera Universitaria - Udine*

V. presenta le prime crisi a 36 ore dalla nascita (ipertono generalizzato, pallore cianosi, desaturazione) Nel primo mese di vita le crisi sono di difficile controllo, rispondono transitoriamente al fenobarbital, poi all'associazione con dintoina, poi alla dintoina in monoterapia. Non si verificano stati di male. L'EEG, con anomalie multifocali, non assume mai le caratteristiche di burst suppression. La RM è normale. V. viene dimesso a 1 mese di vita in terapia con dintoina. Viene avviata l'indagine molecolare (studio del gene KCNQ2)

Il mese seguente iniziano manifestazioni di breve durata, a risoluzione spontanea, pluriquotidiane, caratterizzate da ipertono, vocalizzazione/pianto, durante i quali il bambino assume una postura a "schermitore". I genitori riferiscono difficoltà nel somministrare la dintoina che risulta sottodosata (3 gamma/ml). Gli episodi non rispondono a un bolo di levetiracetam. Un bolo di dintoina (80 mg ev) ha efficacia immediata. V. esegue quindi controlli frequenti del dosaggio della dintoina che si intensificano ulteriormente in seguito ad un occasionale riscontro di sovradosaggio (35 gamma/ml) senza modificazioni della posologia, in coincidenza con uno stato di irritabilità associato a scarsa responsività. V. ha 6 mesi è un bambino ipototonico, pallido, soprappeso, con un lieve ritardo di acquisizione nelle competenze posturali, scarsa iniziativa motoria, I familiari iniziano a riferire episodi di ipertono generalizzato con pallore e cianosi labiale i quali iniziano sempre con il pianto. I ripetuti prelievi ematici evidenziano un'anemia da carenza di ferro che peggiora progressivamente e non si corregge con la supplementazione per os. Il bambino viene ricoverato (ha 10 mesi), gli episodi descritti vengono osservati e registrati con video EEG; iniziano con il pianto, scatenato da un motivo sempre individuabile, sono seguiti da ipotono e poi da ipertono generalizzato. Vi è un rallentamento e un successivo appiattimento EEG con una bradicardia, presumibilmente riflessa.

Considerando l'anemia un fattore facilitante frequenza, durata e espressività clinica degli episodi si effettua una trasfusione di emazie con netta riduzione del numero e dell'espressività degli episodi, si riduce anche l'ipotonia, V. si mette in piedi. Si modifica la terapia passando dalla dintoina alla carbamazepina.

Giunge nel frattempo la diagnosi genetica (mutazione KCNQ2 de novo, missenso, c.629G>A (Arg210His) codificante per una proteina transmembrana nel segmento S4 del canale).

La stessa mutazione è stata descritta in altri due soggetti, inseriti nel gruppo prognostico intermedio da Weckhausen et al.; uno dei due presentava crisi con bradicardia.

Si desidera portare il caso alla discussione per i seguenti motivi:

- contributo alla definizione delle correlazioni genotipo fenotipo nello spettro di epilessie da mutazione KCNQ2
- interpretazione della semeiologia degli episodi registrati; in particolare interpretazione della loro natura e del loro significato all'interno della canalopatia, con particolare riferimento agli aspetti neurovegetativi all'eventuale rischio di SUDEP.

Sindrome di Dravet: come sospettare la diagnosi nei casi adulti?

F. Boscaini¹, F. Beccaria¹, B. Frassine¹, R. Monni¹, A. Montagnini¹, E. Pasini², P. Riguzzi², L. Volpi², R. Michelucci², G. Capovilla¹

¹ *Centro Regionale di Epilettologia, U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale C. Poma Mantova*

² *UOC di Neurologia, IRCCS - Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna*

Presentiamo tre casi di pazienti affetti da Sindrome di Dravet diagnosticata in età adulta.

Il primo paziente è stato seguito presso altro Centro con diagnosi di encefalopatia epilettica da sofferenza perinatale. Giunge al Centro per l'Epilessia di Mantova all'età di 30 anni ed i dati anamnestici sono poco precisi: EEG con "disritmia irritativa nei primi anni di vita", "forse crisi in periodo perinatale", esordio di crisi focali a 5 mesi a frequenza variabile fino a 1-2 al mese, lieve ritardo motorio e linguistico, non riferite crisi favorite dalla febbre. A 30 anni le crisi sono plurimensili, focali secondariamente generalizzate in veglia e in sonno e persistono nonostante le terapie utilizzate: VPA, PB, CBZ, DPH, LEV, LTG, AZM. Ricontrata alterazione sul cr. 7 all'Array-CGH, anche nel padre. Esame neurologico: atassia, crouch gait, tremore, ritardo mentale severo. L'insorgenza dell'epilessia nel primo anno di vita, la farmaco resistenza, il quadro neurologico (e soprattutto la presenza del caratteristico crouch gait), hanno indotto ad richiedere l'analisi per la mutazione del gene SCN1A. Gli altri due pazienti sono stati visti presso il Centro per l'Epilessia di Bologna diretto dal Dottor Michelucci. La seconda paziente osservata a 40 anni e storia di crisi polimorfe e stati febbrili dai 7-8 mesi. Evidenza di ritardo intellettivo, crisi resistenti alla terapia ed alterazione della marcia. Il sospetto diagnostico è nato dalla presenza di una encefalopatia senza eziologia e crisi favorite dalla febbre. Per la terza paziente, 46 anni, venivano riferite crisi focali e generalizzate nel primo anno, talora favorite dalla febbre, deficit intellettivo e crisi polimorfe, stati di male, generalmente favoriti dalla febbre. Clinicamente atassia, mioclonie distali bilaterali agli arti superiori, segni piramidali prevalenti a sinistra. L'analisi genetica è stata suggerita dalla farmacoresistenza con crisi multifocali e dal ritardo mentale ad esordio precoce.

A distanza di molti anni, le caratteristiche elettrocliniche delle epilessie ad insorgenza nei primi anni di vita sfumano nel racconto dei genitori. Molto spesso, manca anche la documentazione EEG e gli esami neuro radiologici più recenti non sono stati effettuati. La presenza di una epilessia ad insorgenza nel primo anno di vita, la farmaco resistenza, il crouch gait, la mancanza di una chiara diagnosi, devono indurre a considerare questi pazienti come possibili portatori di una mutazione del gene SCN1A e fare richiedere al curante l'esame genetico specifico.



MEAK - una nuova forma di epilessia mioclonica progressiva: il fenotipo clinico e neurofisiologico

R. Michelucci, L. Canafoglia, P. Riguzzi, E. Pasini, E. Gardella°, G. Rubboli°, R.S. Møller°, S. Franceschetti**

IRCCS- Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neurologia, Ospedale Bellaria Bologna

** IRCCS-Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

° Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Danimarca

Descriviamo il fenotipo elettro-clinico di cinque pazienti, portatori di una nuova forma di epilessia mioclonica progressiva associata a mutazione del gene *KCNC1*, con acronimo MEAK (mioclono epilessia, atassia, dovuta a mutazione del canale del potassio), recentemente identificata mediante uno studio collaborativo internazionale (Muona et al, Nat Genet 2014). Tutti i pazienti sono risultati portatori della stessa mutazione del gene (c.959G>A) in eterozigosi, acquisita “de novo”.

I pazienti (3 M, 2 F, 3 di origine italiana, 1 di origine moldava e 1 danese) hanno esordito tra i 6 e i 12 anni con mioclono, spesso ad andamento accessuale (attacchi “vibratori” senza perdita di coscienza). Entro un tempo variabile dall'esordio (1-4 anni), i pazienti hanno poi manifestato rare crisi convulsive tonico-cloniche e un disordine del movimento ad andamento ingravescente, caratterizzato da severo mioclono d'azione. Tutti i pazienti hanno perso capacità di deambulare autonomamente entro la terza decade. Le funzioni cognitive sono apparse conservate in tutti anche dopo molti anni di follow-up. Gli esami RM dell'encefalo sono risultati nella norma (lieve atrofia cerebellare in due). All'EEG è stata evidenziata una buona organizzazione dell'attività di fondo, la presenza di attività rapida diffusa, figure di punta e poli-punta onda a proiezione diffusa o predominante anteriormente, in brevi parossismi, fotosensibilità a frequenze intorno a 15 Hz. All'esame polimiografico, il mioclono d'azione è apparso ritmico ad elevata frequenza con correlato di attività rapida centrale. Ripetute analisi di back-averaging hanno confermato la presenza di correlato EEG del mioclono, supportando l'origine corticale del fenomeno.

I pazienti con MEAK hanno un fenotipo simile, ma non identico a quello dei pazienti con malattia di Unverricht-Lundborg (ULD). Clinicamente la forma appare più severa, con perdita dell'autonomia motoria in tutti i casi per l'atassia e il mioclono, mentre da un punto di vista EEG/poligrafico sono più numerose le attività rapide e le polipunte e il fenomeno mioclonico è spesso stabilmente ritmico durante la contrazione muscolare.

La scoperta di questa nuova condizione può giustificare un certo numero di epilessie miocloniche progressive criptogenetiche finora considerate “ULD-like”, perchè prive di un coinvolgimento cognitivo, riducendo ulteriormente il numero di casi non diagnosticati in Italia

Encefalopatia epilettica precoce ad eziologia genetica: correlazione fenotipo-genotipo e implicazioni terapeutiche

R. Dilena¹, P. Striano², M. Traverso³, F. Zara³, L. Bassi⁴, L. Tadini¹, A. Ariodante¹, S. Barbieri¹

¹ *Unità di Neurofisiopatologia, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale e ⁴ Unità di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e del Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

² *Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico, Genova*

³ *Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Laboratorio di Neurogenetica, IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico, Genova*

Neonato, nato da genitori non consanguinei. Dai 2 giorni di vita presenta ricorrenti crisi tonico-cloniche con postura asimmetrica in numero di 20-30 al giorno e stato intercritico compromesso. L'EEG evidenzia attività di fondo suppression-burst like e crisi con attività ritmica rapida ad esordio focale/emisferico che evolve in attività di punta-onda lenta con lateralizzazione alterna. RM encefalo, indagini metaboliche ed infettivologiche non evidenziano alterazioni significative. Il trattamento con fenobarbitale (carico 20 mg/kg ev, seguito da 7-8 mg/kg die sufficienti a mantenere livelli ematici di 35-40 ug/mL), piridossina (bolo 100 mg ev ripetuto 3 volte) e piridossalfofosfato (30 mg/kg al dì per os) non determina beneficio. Il trattamento con levetiracetam (40 mg/kg die) determina un transitorio parziale controllo delle crisi, con recidiva dopo una settimana nonostante titolazione a 60 mg/kg die. Il trattamento con fenitoina (carico 20 mg/kg, mantenimento 12-15/mg kg die) determina immediato e completo controllo delle crisi e tendenza alla normalizzazione EEG, con recidiva di crisi e peggioramento organizzazione EEG solo in corrispondenza con livelli ematici di fenitoina < 13 ug/mL. Data la ridotta maneggevolezza della fenitoina, effettuato switch a carbamazepina (35 mg/kg die, livello ematico 8-10 ug/ml) con mantenimento dell'efficacia terapeutica. All'età di 10 mesi il bambino presenta ritardo psicomotorio lieve-moderato e ipotonia assiale.

Il pannello NGS per encefalopatie epilettiche permette di chiarire l'eziologia genetica della patologia, fornendo interessanti correlazioni genotipo-fenotipo anche alla luce del trattamento farmacologico.

Caratteristiche video-poligrafiche delle crisi neonatali in un caso di deficit di proteina D-bifunzionale

E. Castino¹, E. Fiorini², A. Bordugo², S. Rugolotto³, R. Mandarano¹, C. Galvani², R. Masson¹, G. Cantalupo¹

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile, DAI Materno-Infantile AOUI di Verona

² UOC di Pediatria, DAI Materno-Infantile AOUI di Verona

³ USO di Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, DAI Materno-Infantile AOUI di Verona

La paziente, priva di antecedenti familiari di rilievo, figlia di genitori consanguinei (cugini di primo grado) ha presentato alla nascita un quadro clinico caratterizzato da scarsa reattività agli stimoli, movimenti spontanei poveri, marcata ipotonia generalizzata prevalentemente cervico-assiale, riflessi osteotendinei assenti, nistagmo orizzontale a scosse fini, battenti nella direzione di sguardo e pianto ipovalido. In terza giornata di vita ha iniziato a presentare ripetute crisi epilettiche che sono state registrate mediante video-poligrafia. Tali crisi erano caratterizzate dal punto di vista EEG dalla comparsa di punte o polipunte, ritmiche, reclutanti, di voltaggio crescente, con esordio e diffusione limitati alle regioni centro-parietali parasagittali. Dopo una fase iniziale che poteva essere esclusivamente elettrica, le anomalie ritmiche si correlavano a clonie distali di un arto (in particolare inferiore) con successivo eventuale coinvolgimento dell'arto omolaterale e degli arti controlaterali. Le crisi potevano presentarsi in maniera indipendente su entrambi gli emisferi; la fine della crisi per lo più era brusca, ma talora crisi analoghe indipendenti potevano sopraggiungere in coda alla precedente, realizzando una serie di crisi subentranti. Le crisi sono risultate difficili da trattare farmacologicamente, con necessità di politerapia (provate in differenti associazioni PB, LEV, MDZ, PHT). Le neuroimmagini non hanno mostrato significative alterazioni, fatta eccezione per una cisti subependimale nel ventricolo laterale di sinistra. Nel sospetto di malattia metabolica sono stati eseguiti, tra le altre indagini, il dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga che è risultato positivo con elevati livelli di C26 e rapporti di C24/C22 e C26/C22 indicativi di patologia perossisomiale; una biopsia muscolare ha mostrato un quadro istochimico di lieve aumento intracellulare di lipidi; l'indagine biochimica su fibroblasti ha dimostrato un deficit di proteina D-bifunzionale.

Le convulsioni neonatali sono frequentemente descritte nell'ambito di malattie da deficit di proteina D-bifunzionale e più in generale in disturbi del metabolismo perossisomiale, tuttavia le caratteristiche elettrocliniche di tali crisi non sono ben dettagliate in letteratura, pertanto vorremmo stimolare la discussione sulle peculiarità di tali episodi e l'eventuale raccolta di casi analoghi.

Spasmi infantili ad esordio tardivo: presentazione di due casi clinici e discussione dei risultati Array's CGH

M. Casabianca, C. Davico*, F. Torta*, R. Vittorini*, M. Valerio*, E. Rainò*, F. Gaiotti*, M.C. Giraudo*, G.B. Ferrero°, G. Capizzi*

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

Si presenta la storia clinica di due pazienti, giunti alla nostra osservazione per spasmi infantili con esordio intorno al primo anno di vita.

F., buone condizioni neonatali, prime tappe dello sviluppo NPM riferite in epoca. Familiarità per epilessia. A 13 mesi di età comparsa di spasmi in flessione. EON di norma all'esordio. EEG: quadro West-like. Indagini ematologiche, metaboliche e neuroradiologiche: negative. Si effettua ciclo di ACTH im con beneficio. L'EEG mostra anomalie focali fronto temporali destre. Si avviano diverse terapie antiepilettiche con momentaneo beneficio, ma rapida ripresa degli episodi critici. Effettua secondo ciclo di ACTH im con beneficio. Al momento attuale terapia con Idrocortisone, Topiramato, Clonazepam, Vigabatrin in sospensione con libertà da crisi; ritardo globale di sviluppo. Array's CGH: duplicazione parziale del braccio corto del cromosoma 17 presente anche nella madre (non esistono dati di letteratura al riguardo). In corso indagini genetiche con pannello per encefalopatie epilettiche.

M., buone condizioni neonatali. Lieve ritardo del linguaggio e deambulazione autonoma dai 16 mesi. A 25 mesi comparsa di spasmi in flessione. Indagini ematologiche, metaboliche e neuroradiologiche di norma. Quadro EEG West-like. Si effettua ciclo di ACTH im e si inserisce terapia di mantenimento con Vigabatrin. Si assiste a un rapido miglioramento clinico ed EEGgrafico con completa risoluzione degli episodi. Al momento attuale il bambino assume Vigabatrin ed è libero da crisi; permane ritardo di linguaggio. Array's CGH: duplicazione del braccio lungo del cromosoma 15 che contiene il gene CHRNA7 descritto in uno studio in cui si ipotizza associazione a malattie neuropsichiatriche.

Si discutono pertanto l'iter diagnostico e terapeutico in due bambini con spasmi infantili ad esordio simile, ma andamento clinico diverso, confrontando anche i dati attuali in letteratura. Si porta in discussione, in particolare, l'utilità e l'interpretazione delle indagini genetiche effettuate.



Sindrome di Wolf-Hirschhorn: descrizione di un nuovo caso

S. de Pasqua, S. Conti^o, M. Santucci**

** NPI IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche - AUSL Bologna e Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna*

^o Servizio di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza - AUSL Modena

La Sindrome di Wolf-Hirschhorn (SWH) è una rara forma genetica caratterizzata da anomalie congenite multiple, ritardo mentale ed epilessia, legata a delezione nel braccio corto del cromosoma 4 (4p-). La citogenetica molecolare ha portato ad un ampliamento dei fenotipi clinici. Descriviamo il caso di una paziente di 2 anni, giunta alla nostra osservazione per un ritardo psicomotorio associato a crisi epilettiche, affetta da SWH, diagnosticata con array-CGH.

Nata pretermine (36 settimane) da taglio cesareo per scarso accrescimento fetale ed oligoidroamnios. Fin dai primi mesi di vita ritardo dello sviluppo psicomotorio associato a deficit di accrescimento e dimorfismi (vedi dopo). All'età di 1 anno, dopo vaccinazione, in febbre, prima crisi epilettica descritta convulsiva generalizzata, a risoluzione spontanea. Dai 13 mesi comparsa di crisi a frequenza mensile, sia in febbre che non, con arresto motorio, fissità dello sguardo, ipotonia generalizzata; occasionali crisi "tonico-cloniche" bilaterali. Venivano tutte prontamente trattate con diazepam e.r., con rapida risoluzione. La bambina presentava inoltre frequenti episodi caratterizzati da dondolamento del capo, stiramento della rima orale, irrigidimento degli AAI in estensione, movimenti scomposti degli AASS e dei piedi.

EON (a 21 mesi): iposomia con microcefalia; ritardo psicomotorio (non linguaggio, non stazione eretta né cammino); ipotonia ed iperlassità. Dismorfismi minori: ipoplasia midface, eversione labbro inferiore, brachicefalia con occipite piatto, bozze frontali prominenti, ipertelorismo lieve, pits auricolari, ipertrofia clitoridea, ano interiorizzato, fossetta sacrale a fondo cieco con plica interglutea doppia, pliche cutanee alle spalle.

Eseguiti diversi accertamenti:

- 1) RM encefalo (9 mesi): appiattimento dei settori posteriori del cranio; sfumata iperintensità di segnale della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale come da incompleta mielinizzazione, corpo calloso lievemente assottigliato e con profilo irregolare;
- 2) EEG (21 mesi): in sonno rare anomalie epilettiformi diffuse;
- 3) Ecocardiogramma: insufficienza tricuspide; ecografia addome: cisti parapielica;
- 4) Analisi genetiche: cariotipo normale (46XX); eseguito inoltre prelievo per CGH-array, con riscontro di delezione 4p16.3 (dimensioni 3.565 Mb), compatibile con diagnosi di SWH.

Per quanto riguarda l'epilessia, è stata iniziata a 21 mesi terapia antiepilettica con Levetiracetam, con cessazione degli episodi critici soprariportati (follow-up 5 mesi).

Nella SWH (OMIM 194190) gli aspetti cardine del fenotipo sono facies tipica, ritardo di crescita, ritardo mentale ed epilessia. A seconda dell'ampiezza della delezione il fenotipo varia da quadro molto severo a forme più lievi. Presentiamo questo caso per discutere gli elementi fondamentali che devono portare al sospetto diagnostico di SWH. Vogliamo inoltre sottolineare l'importanza di una diagnosi precoce che permetta al NPI di monitorare ed affrontare tempestivamente, in un impegno multidisciplinare, i principali problemi clinici che caratterizzano questa cromosomopatia.



AULA MAGNA

17:45 – 19:15 **Trattamento neurochirurgico**

Coordinatori: *C. Barba – M. Cossu – G. Didato – G. Vatti*

- 17:45 **Crisi autonome in epilessia focale sintomatica: studio di Stereo-EEG**
N. Pietrafusa, N. Specchio, G. Pontrelli, G. Boero, C.E. Marras, L. de Palma, A. La Neve (Bari, Roma, Taranto)
- 18:00 **Epilessia sintomatica in paziente con eterotopia a banda a sede emisferica cerebrale bilaterale. Esistono possibilità terapeutiche?**
L. Ferri, C. Leta, F. Bisulli, C. Stipa, L. Zummo, V. Menghi, B. Mostacci, L. Licchetta, P. Tinuper (Bologna)
- 18:15 **Valore localizzatore delle Oscillazioni ad Alta Frequenza in Stereo EEG in paziente con epilessia farmaco-resistente sintomatica di displasia corticale focale tipo Ib**
F. Melani, G. Di Giacomo, F. Mari, F. Sicca, F. Giordano, C. Barba, R. Guerrini (Firenze, Calambrone)
- 18:30 **Parestesie, disturbo fasico ed impaccio motorio a seguito di iperpernea... epilessia?**
D. Serino, L. Fusco, F. Vigeveno (Roma)
- 18:45 **Deficit intellettivo e lateralizzazione del linguaggio: possibilità oltre la risonanza magnetica funzionale nella valutazione pre-chirurgica**
L. de Palma, N. Specchio, O. Delalande, S. Cappelletti, L. Fusco, E. Rebessi, A. De Benedictis, M. Rollo, G. Colicchio, C.E. Marras, F. Vigeveno (Roma)
- 19:00 **Lesionectomia e lobectomia temporale inefficace: dov'è l'errore?**
S. Casciato, A. Mascia, A. D'Aniello, L.G. Grammaldo, M. De Risi, G.N. Meldolesi, R. Morace, A. Picardi, V. Esposito, G. Di Gennaro, P.P. Quarato (Roma, Pozzilli)

Crisi autonome in epilessia focale sintomatica: studio di Stereo-EEG

N. Pietrafusa¹, N. Specchio², G. Pontrelli¹, G. Boero⁴, C.E. Marras³, L. de Palma¹, A. La Neve¹

¹ *Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Policlinico di Bari*

² *Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

³ *Unità Operativa di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

⁴ *Divisione di Neurologia, Ospedale SS Annunziata, Taranto*

Bambina di 4 anni e mezzo. Anamnesi fisiologica e di sviluppo nella norma; anamnesi patologica remota silente fino al Dicembre 2011 quando ha presentato primo episodio di convulsione febbrile complessa trattata con Midazolam in bolo.

Benessere clinico sino a Luglio 2013 quando, in seguito a comparsa di episodi parossistici caratterizzati da cianosi periorale, ruminazione, pallore seguiti da astenia a frequenza pluriquotidiana, è stata sottoposta ad EEG con riscontro di anomalie lente temporo-frontali a destra. La RM encefalo ha mostrato un'alterazione di segnale in sede temporale destra.

Gli episodi hanno mostrato carattere di farmacoresistenza (inefficaci il trattamento con Valproato e Carbamazepina). La piccola continuava a presentare episodi a frequenza circa settimanale.

Inoltre riferita comparsa di frequenti episodi di vomito perlopiù nel sonno notturno, talora anche 15 episodi per notte. Il vomito si ripresentava con andamento variabile nel corso del tempo, alternando periodi con crisi a frequenza quotidiana e crisi a frequenza pluri-mensile.

Per tale motivo ha effettuato LTM nel corso della quale venivano registrati episodi correlati ad alterazioni EEG a sede temporo-frontale destra.

Ha inoltre effettuato S EEG: posizionati 7 elettrodi (HA testa dell'ippocampo; HM ippocampo medio; HP ippocampo posteriore; TS temporale T1; TO temporo-occipitale; IA opercolo frontale e insula anteriore; IP opercolo parietale e insula posteriore).

Nel corso della registrazione sono state registrate le crisi note e sono state inoltre registrate numerose brevi crisi caratterizzate dal punto di vista clinico da episodi di vomito e da un punto di vista elettrico da attivazione dell'ippocampo anteriore.

Sulla base dei reperti elettroclinici e di imaging, la paziente è stata sottoposta ad intervento di resezione temporale anteriore comprendente le strutture temporali mesiali. All'esame istologico sclerosi ippocampale di tipo I associato a displasia corticale (FCD IIIa).

Dopo l'intervento non ha presentato altre crisi. Si discute la semeiologia clinica degli episodi e il correlato di attivazione elettrica nella registrazione di profondità.

Epilessia sintomatica in paziente con eterotopia a banda a sede emisferica cerebrale bilaterale. Esistono possibilità terapeutiche?

L. Ferri^{1,2}, C. Leta^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, C. Stipa^{1,2}, L. Zummo^{1,2}, V. Menghi^{1,2}, B. Mostacci^{1,2}, L. Licchetta^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

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

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 32 anni affetto da epilessia sintomatica secondaria ad eterotopia a banda. Paziente destrimane. Non familiarità per epilessia e CF; laureato in economia. Dai 9 ai 16 anni ha presentato crisi diurne di "perdita di contatto". A nove anni inizia episodi in sonno: i genitori riferiscono di aver sentito un rumore ripetitivo provenire dalla sua stanza e di averlo trovato privo di coscienza e con scosse ai 4 arti. Alla ripresa della coscienza vomito, confusione e sonnolenza. Non ricorda dell'accaduto. A 12 anni secondo episodio simile al primo, da allora episodi notturni con una frequenza di circa 1-2 /anno, tutti con le medesime caratteristiche. In questa occasione è stata introdotta terapia con Valproato e Carbamazepina con buon controllo degli episodi critici notturni la cui frequenza si è diradata fino a uno ogni due anni circa. Dal 2012 aumento immotivato della frequenza delle crisi notturne fino a 1 ogni tre mesi. A 19 anni ha presentato un episodio critico in veglia, preceduto da sensazione di malessere generale, fastidio agli occhi e pesantezza all'arto superiore di sinistra seguito da perdita di coscienza. Dai 27 anni sono iniziati episodi diurni caratterizzati da un senso di "fastidio" agli occhi che rimangono chiusi mentre compie dei movimenti ritmici con le palpebre, subito dopo sudorazione alle mani e movimenti di apertura e chiusura delle prime 3 dita di entrambe le mani; durante questi episodi il paziente comprende ma non riesce a parlare. Frequenza mensile e durata di 15 secondi, scomparsi con l'introduzione di Lamotrigina (scorso aprile). L'EEG inter-critico mostra attività theta e grafoelementi a tipo di punta punta-onda lenta, sincrone e asincrone, sulle regioni frontotemporali prevalenti a destra. Non sono state registrati episodi critici. La RMN mostra una diffusa eterotopia "a banda" a sede emisferica cerebrale bilaterale, più evidente e di maggiore spessore a destra, con minimo risparmio in sede temporo-polare. Invariata anche l'alterazione morfologica dei corni occipitali e dei trigoni dei ventricoli laterali con sfumata iperintensità del segnale della sostanza bianca adiacente bilateralmente.

Proponiamo questo caso per discutere il ruolo dell'eterotopia a banda nella genesi delle crisi multifocali e di eventuali opzioni chirurgiche e terapeutiche.

Valore localizzatore delle Oscillazioni ad Alta Frequenza in Stereo EEG in paziente con epilessia farmacoresistente sintomatica di displasia corticale focale tipo Ib

F. Melani¹, G. Di Giacomo¹, F. Mari¹, F. Sicca³, F. Giordano², C. Barba¹, R. Guerrini^{1,3}

¹ Neurologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze ² Neurochirurgia pediatrica, AOU Meyer, Firenze

³ IRCCS Stella Maris, Calambrone Pisa

Descriviamo il caso di una ragazza di 16 anni con epilessia farmacoresistente sintomatica di displasia corticale focale sottoposta ad impianto di Stereo EEG, in cui abbiamo effettuato uno studio di oscillazioni ad alta frequenza (HFO) da elettrodi profondi. Le HFO sono brevi sequenze EEG con frequenza compresa tra 80 e 500 Hz, osservate sia come pattern fisiologici nell'animale e nell'uomo sia come pattern patologico in pazienti con epilessia, che mostrano una elevata sensibilità e specificità nel localizzare zone epilettogene e la sede d'insorgenza delle crisi epilettiche. Le HFO sono costituite da brevi e transitori pattern EEG di almeno 4 oscillazioni consecutive chiaramente visibili che si stagliano sul ritmo di fondo sottostante; in base alla frequenza si distinguono in ripples (tra 80 e 250 Hz) e fast ripples (tra 250 e 500 Hz). La paziente ha una storia di un modesto ritardo dello sviluppo psicomotorio. L'epilessia è esordita a 9 mesi con crisi focali emicloniche destre. Dai 2 anni ha iniziato a manifestare crisi toniche e dai 9 anni concomitanti episodi a tipo spasmi asimmetrici. Le crisi potevano essere spontanee o evocate da rumori o eventi inattesi. La frequenza degli episodi è progressivamente aumentata nel tempo fino a divenire pluriquotidiana, resistente alle diverse terapie antiepilettiche tentate. Clinicamente presenta una modesta emiparesi destra ed un deficit cognitivo di grado moderato. Una RMN encefalo 3T ha posto il sospetto di displasia transmantle a livello del lobo frontale sinistro. Ripetuti monitoraggi video-EEG effettuati nel tempo hanno documentato la presenza di abbondanti anomalie parossistiche bilaterali a prevalenza sinistra con eventi critici correlati ad una scarica critica diffusa ad incostante prevalenza sinistra. Allo scopo di definire meglio i rapporti tra lesione, zona epilettogena ed aree eloquenti è stata effettuata una Stereo-EEG con 10 elettrodi ad esplorare la regione fronto-parietale sinistra. L'analisi della Stereo-EEG ha permesso di identificare una zona epilettogena che coinvolgeva il lobo frontale sinistro fino alla SMA e che interessava primariamente la regione frontale anteriore. E' stata effettuata quindi una resezione sulla base dei risultati delle indagini invasive all'età di 15 anni e mezzo. La paziente ha presentato un transitorio deficit di forza emilato destro e riduzione delle capacità comunicative verbali, completamente risolti in due settimane. L'esame istologico ha evidenziato una displasia corticale focale tipo Ib. Nel follow-up si è ottenuta una riduzione delle crisi del 90%, in particolare delle crisi riflesse.

Per l'individuazione delle HFO da elettrodi di profondità, abbiamo analizzato 5 minuti di sonno ad onde lente, con frequenza di campionamento a 1024 Hz e suddividendo lo schermo in due finestre. Nella parte sinistra è visualizzata la SEEG con parametri per la refertazione clinica (HF: 120 Hz, LF: 1.3 Hz; ampiezza: 350 microV/cm; 20 sec/pg); nella parte destra vengono visualizzati i ripples (80 Hz filtro passa alto; ampiezza: 10 microV/cm; 1 sec/pag). Data la frequenza di campionamento della SEEG, l'analisi è stata limitata ai ripples (80-250 hz). I ripples e le punte sono stati marcati manualmente. La SEEG è stata analizzata con montaggio bipolare di contatti consecutivi ed ogni contatto è stato classificato come interno/esterno al punto di insorgenza delle crisi (SOZ), andando a valutare il numero di ripples/minuto per contatto. L'analisi delle HFO ha evidenziato un numero ripples/minuto più elevato negli elettrodi inclusi all'interno dell'area di resezione, ed in particolare negli elettrodi coinvolti nella SOZ. L'analisi della RM post-operatoria ha confermato la rimozione degli elettrodi più ricchi in HFO, con eccezione dell'area rolandica non rimossa per ragioni funzionali. I dati ottenuti dall'analisi delle HFO sono risultati congrui con i dati della SEEG, contribuendo a localizzare la zona di esordio delle crisi.

Parestesie, disturbo fasico ed impaccio motorio a seguito di iperpnea...epilessia?

D. Serino, L. Fusco, F. Vigevano

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

Segni clinici come parestesie, disturbo dell'eloquio e impaccio motorio rappresentano degli elementi di comune riscontro in epilettologia. La loro comparsa a seguito di sforzo fisico e iperpnea può tuttavia suggerire una eziologia diversa da quella epilettica che richiede una attenta diagnosi differenziale con fenomeni parossistici di tipo non epilettico. In tale contesto una attenta valutazione del quadro Video-EEG durante gli episodi riveste un ruolo diagnostico chiave.

Presentiamo il caso di un paziente di 9 anni con episodi di parestesie, disturbo fasico e impaccio motorio a seguito di sforzo fisico e iperpnea.

L'anamnesi familiare del paziente risultava nella norma. Era seguito presso la nostra struttura per ritardo del linguaggio e ritardo nell'accrescimento. All'età di 9 anni e 6 mesi insorgevano episodi di parestesie all'arto superiore di destra e disturbo fasico sotto sforzo. Ha quindi effettuato una TC encefalo, risultata nei limiti. E' stato poi sottoposto a monitoraggio Video-EEG in regime ambulatoriale. Nel corso della registrazione, al termine dell'iperpnea, ha presentato un episodio di riduzione del contatto e disfasia, associato a parestesie dell'arto superiore di sinistra, seguite da ipomotilità sinistra, con correlato EEG di attività lenta frontale bilaterale. E' stato quindi ricoverato per sospetto episodio convulsivo e sottoposto a monitoraggio Video-EEG prolungato. In tale contesto è stato registrato un ulteriore episodio, anch'esso successivo all'iperpnea, caratterizzato da parestesie agli arti superiori seguite da ipomotilità destra ed afasia, con correlato EEG di attività lenta diffusa ed ipervoltata in tutto l'ambito emisferico sinistro. I dati elettroclinici apparivano suggestivi di un fenomeno di natura vascolare. E' stato pertanto eseguito uno studio angiografico che ha evidenziato un quadro di malattia di Moyamoya (MM). Il paziente è stato avviato a terapia chirurgica.

La MM è una arteriopatia intracranica progressiva caratterizzata da stenosi bilaterale della porzione distale della arteria carotide interna e della parte prossimale delle arterie cerebrali media e anteriore, che consegue in attacchi ischemici transitori o stroke. I pazienti con MM sono soggetti a cefalee ricorrenti ed emiparesi ad esordio improvviso. Questi episodi possono essere favoriti dall'iperpnea, dal pianto e dall'attività fisica. Nei bambini con MM, le registrazioni EEG più tipiche consistono in una graduale riduzione della frequenza ed un aumento dell'ampiezza in corso di iperpnea, il cosiddetto "*re-build up phenomenon*". In corrispondenza di tale fenomeno, la diagnosi di MM, da confermare tramite angiografia, può essere sospettata già sulla base del pattern EEG.

Il riconoscimento precoce della MM ed il trattamento chirurgico tempestivo sono essenziali per ridurre il rischio di ricorrenza di stroke. Il *re-build up phenomenon* è un evento parossistico patognomonico con caratteristiche elettrocliniche tipiche. Il caso descritto evidenzia il ruolo rivestito dalla Video-EEG nella diagnosi di MM e l'importanza del riconoscimento del *re-build up phenomenon* ai fini di evitare l'esecuzione di approfondimenti diagnostici non necessari e giungere rapidamente ad una corretta diagnosi. E' utile sottolineare come la sintomatologia clinica associata a MM giovanile sia spesso polimorfica e che l'indagine EEG rivesta quindi un ruolo ancora più importante in tale contesto.



Deficit intellettivo e lateralizzazione del linguaggio: possibilità oltre la risonanza magnetica funzionale nella valutazione pre-chirurgica

L. de Palma¹, N. Specchio¹, O. Delalande², S. Cappelletti³, L. Fusco¹, E. Rebessi², A. De Benedictis², M. Rollo⁴, G. Colicchio⁵, C.E. Marras², F. Vigevano¹

¹ *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

³ *Unità di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

⁴ *Unità di Radiologia Interventistica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

⁵ *Istituto di Neurochirurgia, Università Cattolica, Roma*

Presentiamo il caso di una ragazza di 17 aa, nata a termine con normali parametri auxologici che ha presentato un distress respiratorio ed un'ipotonìa diffusa in seconda giornata di vita con successive crisi cloniche emisomiche destre in quinta giornata di vita trattate con successo con Fenobarbital.

La TC cerebrale ha mostrato una lesione ischemica in sede di arteria cerebrale media di sinistra. La ragazza ha poi sviluppato una emiparesi destra ed un deficit cognitivo lieve (QI T 66 con lieve discrepanza tra QIv 65 e QI p 76) con importanti cadute a livello della memoria a lungo termine non verbale.

Le crisi sono recidivate quando la ragazza aveva 4 aa 6 mesi e da allora si sono mantenute stereotipate caratterizzate da un ipertono in estensione a livello dell'AS destro con possibile diffusione a tutto l'emisoma e quindi brusca caduta in terra, di breve durata (10-20"). Gradualmente le crisi sono diventate più intense, sempre pluriquotidiane con grappoli di lunga durata (1-2h) soprattutto in corrispondenza delle infezioni.

Gli EEG dall'esordio dell'epilessia hanno sempre mostrato un'asimmetria dell'attività elettrica più rallentata a sinistra con delle anomalie epilettiformi centro temporali sinistre che tendevano alla diffusione bilaterale. La valutazione pre-chirurgica eseguita nel 2012 ha permesso di confermare l'asimmetria dell'attività elettrica con delle anomalie epilettiformi prevalenti in sede centro parietale sinistra, sporadicamente indipendenti in sede omologa controlaterale, con netto bisincronismo secondario in sonnolenza e sonno.

Le crisi registrate presentavano una componente clinica nettamente lateralizzata a livello dell'emisoma destro anche se era possibile un coinvolgimento dei quattro arti mentre a livello EEG la scarica era fin da subito diffusa e mal lateralizzabile.

La RM cerebrale confermava l'estesa lesione a livello dei rami perforanti dell'arteria cerebrale media sinistra, associata ad una riduzione di volume dell'intero emisfero sinistro e del peduncolo cerebrale sinistro.

La paziente ha quindi tentato due volte di eseguire una RM funzionale del linguaggio senza successo. Per tale motivo è stato programmato un primo WADA test con infusione di 10 mg di Propofol in carotide interna che non è riuscito a causa di un'ampia anastomosi a livello dell'arteria cerebrale anteriore. Per ovviare a tale problematica tramite mini catetere angiografico è stato eseguito un wada test in arteria cerebrale media che ha permesso di determinare con sicurezza una lateralizzazione emisferica destra del linguaggio.

E' stata quindi programmata una emisferotomia sinistra secondo la tecnica di Delalande. Tale intervento è riuscito completamente con buon outcome clinico/epilettologico senza alcun deficit linguistico.



Lesionectomia e lobectomia temporale inefficace: dov'è l'errore?

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

^{} Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università di Roma "Sapienza", Roma*

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

[#] Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli

[§] Reparto Salute Mentale, CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'insuccesso della chirurgia dell'epilessia può avere vari fattori tra cui l'errata selezione del paziente, l'intervento resettivo non aderente al planning consigliato o una epilettogenesi secondaria. Identificarne la causa contribuisce decisamente a una corretta rivalutazione in ottica di eventuale reintervento.

Presentiamo il caso di una paziente di 40 anni, destrimane, affetta da crisi a semeiologia automotoria farmacoresistenti, sottoposta circa 12 anni fa a intervento di lesionectomia (angioma cavernoso del polo temporale dx) + lobectomia temporale destra dopo studio prechirurgico non invasivo. Dopo qualche mese di benessere la paziente ha di nuovo iniziato a presentare episodi critici ad alta frequenza tanto da richiedere recentemente una nuova valutazione in ottica chirurgica (video-EEG, RM encefalo 3 Tesla, valutazione neuropsicologica).

Lo studio prechirurgico attuale ha mostrato dati di non univoca lateralizzazione/localizzazione.

Tali dati, insieme alla revisione di quelli del precedente studio prechirurgico, rendono incerta l'opportunità di riaffrontare un nuovo percorso chirurgico e le eventuali strategie da adottare.

Venerdì 30 gennaio

AULA MAGNA

08:30 – 11:30

Controversie in Epilettologia: età evolutiva

Coordinatori: *F. Beccaria – A. Vignoli*

- 08:30 **Caratteristiche semeiologiche ed elettroencefalografiche inabituale in un caso di sindrome di West**
F. Raviglione, R. Vergaro, M. Mastrangelo (Milano)
- 08:45 **Quel mal di testa... a ripensarci bene: epilessia e cefalea, video-EEG di una crisi registrata**
C. Zanus, P. Costa, M. Carrozzini (Trieste)
- 09:00 **Accessi transitori emicranici concomitanti a crisi parziali in paziente con tumore disembrionario neuroepiteliale operato**
E. Cesaroni, S. Cappanera, S. Siliquini, C. Passamonti, M. Scerrati, R. Trignani, N. Zamponi (Ancona)
- 09:15 **Manifestazioni parossistiche di non univoca interpretazione in soggetto con deficit di GLUT1**
S. Pellegrin, R. Opri, D. Zini, M. Detoraki, V. Beozzo, E. Fontana, F. Darra (Verona)
- 09:30 **Encefalopatia epilettica ad esordio precoce: quali possibili eziologie?**
G. Randazzo, C. Baldassari, S. Masnada, S. Donetti Dantin, E. Piazza, M. Fasce, M. Tumminelli, U. Balottin, P. Veggiotti (Pavia)
- 09:45 **Epilessia mioclonica farmacoresistente: drammatica risposta alla sola dieta chetogenica**
T. Giacomini, M.M. Mancardi, G. Prato, S. Janis, P. Fiore, M.G. Baglietto (Genova)
- 10:00 **Crisi parziale motoria, discinesia focale o entrambi? Diagnosi differenziale e implicazioni terapeutiche**
S. Matricardi, E. Freri, M. Patrini, F. Ragona, S. Binelli, F. Teutonico, N. Nardocci, T. Granata (Milano, Chieti, Rho)
- 10:15 **Epilessia frontale sintomatica in una ragazza affetta da Autistic Spectrum Disorder: difficoltà diagnostiche e terapeutiche**
L. Parmeggiani, M. Salandini, M. Angriman, G. Casara (Bolzano)
- 10:30 **Edema cerebrale diffuso recidivante in bambino con disturbo pervasivo dello sviluppo ed epilessia**
C. Davico, F. Torta, R. Vittorini, M. Valerio, E. Rainò, F. Ricci, M. Casabianca, G. Capizzi (Torino)
- 10:45 **Epilessia focale con crisi notturne ricorrenti ad orario fisso**
L. Antonaci, G. Abbracciavento, S. Panunzi, M. Matricardi, A. Cefali, A. Mittica, M. Brinciotti (Roma)
- 11:00 **Associazione fra disturbo del movimento di tipo coreico, mioclono non corticale multifocale, epilessia e disabilità intellettiva: descrizione di due casi familiari**
G. Terrone, M. Esposito, G. Giardino, E. Del Giudice (Napoli)
- 11:15 Discussione
- 11:30 – 12:00 Pausa



Caratteristiche semeiologiche ed elettroencefalografiche inabituali in un caso di sindrome di West

F. Raviglione°, R. Vergaro°, M. Mastrangelo°

° U.O. Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini “Vittore Buzzi”, Milano

La sindrome di West, caratterizzata dalla triade “crisi a tipo spasmo spesso in cluster, ipsaritmia, regressione/arresto dello sviluppo psicomotorio”, rappresenta un sottotipo del più ampio capitolo della Sindrome degli spasmi infantili il cui spettro fenotipico è estremamente eterogeneo. Nell’ambito di tale variabilità fenotipica, descriviamo il caso di un lattante con un quadro clinico ed elettroencefalografico atipico.

Maschio, storia pre-perinatale nella norma. A 4 mesi e mezzo esordio di crisi a tipo spasmo in cluster, con regressione dello sviluppo psicomotorio in particolare sul versante relazionale e ipsaritmia. Trattato inizialmente con GVG con parziale beneficio, (graduale miglioramento del quadro EEG e riduzione della frequenza degli spasmi), tra i 5 e i 9 mesi emerge una condizione di farmacoresistenza (GVG, VPA, idrocortisone ad alte dosi, LEV) con persistenza di episodi a tipo spasmo sia in grappoli sia isolati, a semeiologia variabile: in sonno esclusiva apertura delle palpebre, in veglia deviazione dello sguardo verso l’alto a volte associata a lieve contrazione prossimale degli arti superiori e talvolta anche inferiori. Dagli 8 mesi compaiono inoltre al risveglio sequenze di lunga durata (fino a 15-20’) di eventi motori ritmici e stereotipi ad elevata frequenza (uno ogni 2-3” circa) caratterizzati da deviazione dello sguardo a destra talora associata a sollevamento degli arti superiori estesi, non modificati dalla postura o dalla stimolazione e con andamento in crescendo-decrescendo, associata apparente riduzione della reattività del bambino. Il correlato EEG è costituito da un’onda lenta difasica a volte seguita da un’attività ritmica rapida di basso voltaggio diffusa ma prevalente sulle regioni anteriori, di non univoca interpretazione. Scomparsa di tali eventi e lieve riduzione degli episodi critici dopo inserimento del Topiramato, ma persistenza di grave ritardo psicomotorio con importante disturbo della relazione. RM encefalo e screening metabolico nella norma. Attualmente in corso analisi Next Generation Sequencing per le encefalopatie epilettiche ad esordio precoce.

Il caso descritto, in linea con i recenti dati di letteratura, sembra esplicitativo di come la sindrome degli spasmi infantili (e di West in quanto fenotipo ad essa correlato) sia un’entità nosologica in divenire nella quale il fenotipo può verosimilmente essere variabile in funzione delle differenti eziologie in particolare sul versante genetico.

Quel mal di testa... a ripensarci bene: epilessia e cefalea, video-EEG di una crisi registrata

C. Zanus, P. Costa, M. Carrozzì

I.R.C.C.S. Burlo Garofolo –Trieste

Una bambina di 7 anni e mezzo giunge alla nostra attenzione per un episodio critico caratterizzato da “irrigidimento” generalizzato, sguardo fisso in asse e apparente rottura del contatto della durata di pochi secondi, verificatosi mentre stava giocando ai videogiochi; segue un sonno post-critico e al risveglio E. non ricorda l'accaduto.

All'anamnesi emerge che da circa tre mesi la bambina ha iniziato a lamentarsi di brevi “fitte” di dolore al capo (che descrive dicendo “come se avessi il cuore che batte in testa”); il padre riferisce che talora, contemporaneamente, E. appare un po' rossa in viso e un po' agitata. Sostenuti dal pediatra curante, rassicurato dalla brevità e dalla scarsa espressività degli episodi, i familiari li hanno interpretati come manifestazioni emotive di poca importanza, anche se nell'ultimo periodo esse sono divenute pluriquotidiane. Nello stesso periodo la cinetosi di cui la bambina soffre è aumentata: praticamente tutte le volte che sale in macchina E. appare “nervosa” e sofferente.

L'esame obiettivo neurologico è normale, così come gli esami ematici eseguiti di routine.

L'osservazione diretta chiarisce la natura epilettica delle manifestazioni “maggiori” (ipertono, evidente alterazione del contatto) e permette di inquadrare i “segni di agitazione” come sintomi neurovegetativi e automatismi manuali critici.

Inoltre la registrazione video-EEG prolungata permette di interpretare anche gli episodi più brevi in cui l'unico sintomo è soggettivo ed è la cefalea.

Si completano gli esami con una RMN dell'encefalo che risulta normale.

Viene avviata terapia antiepilettica con carbamazepina che controlla le crisi: a tre mesi la bambina sta bene, saltuariamente accusa cefalea, di brevissima durata e senza altri segni di accompagnamento, o cefalea associata a malessere e “nervosismo”, soprattutto in macchina.

Con riferimento alle recenti revisioni e all'attuale dibattito circa l'associazione e le relazioni tra epilessia e cefalea nel bambino, si portano alla discussione:

- il caso clinico, con la documentazione video-EEG di una crisi in cui la cefalea è registrata come manifestazione ictale
- l'approfondimento anamnestico e quindi diagnostico del sintomo cefalea che si presenti come manifestazione fugace e apparentemente isolata
- possibili considerazioni in merito al follow-up del trattamento antiepilettico nel bambino con epilessia e cefalea



Accessi transitori emicranici concomitanti a crisi parziali in paziente con tumore disembrblastico neuroepiteliale operato

E. Cesaroni, S. Cappanera, S. Siliquini, C. Passamonti, M. Scerrati, R. Trignani°, N. Zamponi*

*Azienda Universitaria-Ospedaliera Ospedali Riuniti di Ancona: SOD Neuropsichiatria Infantile, *Clinica di Neurochirurgia, °Divisione di Neurochirurgia*

La prevalenza dell'epilessia nella popolazione emicranica varia dal 1% al 17%, con una media di 5,9%. Tale percentuale è nettamente superiore alla prevalenza dell'epilessia nella popolazione generale (0,5% -1%). La prevalenza dell'emicrania nella popolazione epilettica è elevata, ed è compresa tra il 8,4% e il 23%.

Si discute il caso di un paziente con tumore disembrblastico neuroepiteliale temporale plurioperato con comparsa di cluster di crisi subentranti concomitanti a stati emicranici di lunga durata.

L'anamnesi familiare è positiva per ritardo mentale ed epilessia parziale nel fratello maggiore e disturbo di apprendimento in linea materna.

La storia clinica del paziente inizia all'età di 4 anni con un episodio convulsivo parziale con secondaria generalizzazione. Le indagini neuroradiologiche evidenziano una lesione cerebrale in sede temporo laterale e basale destra. Viene iniziata terapia farmacologica con CBZ. A 5 anni, per ricomparsa delle crisi, si esegue intervento di lesionectomia parziale che permette di fare diagnosi di tumore disembrblastico neuroepiteliale (DNET). Dopo 4 anni di libertà da crisi viene eseguito un secondo intervento neurochirurgico per recidiva della malattia e, a distanza di un anno, viene sospesa la terapia antiepilettica. Dopo alcuni mesi il paziente presenta una importante sintomatologia cefalalgica associata a crisi parziali elettriche frequenti/subentranti. Nei quattro anni a seguire sono occorsi in tutto tre episodi a uguale semeiologia. Il quadro clinico ed elettroencefalografico non ha mai risposto alle benzodiazepine e.v. ed ad antidolorifici, ma ha avuto giovamento, nella prima occasione con carbamazepina e clobazam, in un secondo episodio con lacosamide e.v. ed in ultimo con l'aggiunta di topiramato. Le RMN encefalo eseguite anche in fase acuta hanno sempre mostrato residuo lesionale stabile senza altri segni radiologici.

Si discute l'evoluzione semeiologica degli episodi critici in relazione al trattamento chirurgico e al residuo lesionale, l'inquadramento nosografico della cefalea (perictal-ictal headache) e la correlazione temporale clinico elettroencefalografica.

Manifestazioni parossistiche di non univoca interpretazione in soggetto con deficit di GLUT1

S. Pellegrin, R. Opri, D. Zini, M. Detoraki, V. Beozzo, E. Fontana, F. Darra

UOC di Neuropsichiatria Infantile, DAI Materno-Infantile, AOUI di Verona

Terzogenita, nata da gravidanza normodecorsa. Perinatalità nella norma. Ritardo dello sviluppo psicomotorio, in particolare del linguaggio. Dall'età di 18 mesi compaiono episodi pluriquotidiani di brusca caduta del capo e perdita del tono posturale, con ripresa immediata, associati all'EEG a bouffées di PO lente diffuse. Presenta un unico episodio di crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata a 19 mesi. La bambina viene posta in terapia con valproato di sodio ed etosuccimide, con temporanea riduzione delle crisi, che scompaiono definitivamente dopo l'introduzione di clobazam (età 2 anni e 1 mese). Giunge alla nostra osservazione all'età di 2 anni: si osservano microcefalia, marcato ritardo del linguaggio, atassia, impaccio motorio, deficit attentivo ed iperattività. Nel sospetto di sindrome da deficit di GLUT1 è stata effettuata l'analisi del gene SLC2A1 con riscontro di sostituzione aminoacidica a carico dell'esone 4, in forma eterozigote. Con l'introduzione della dieta chetogena si è ottenuto un lieve miglioramento clinico. Dall'età di 3 anni e 3 mesi, la bambina inizia a presentare episodi parossistici caratterizzati da improvvisa e marcata astenia, con rallentamento ideomotorio, instabilità posturale, pallore, talora vomito, che si risolvono spontaneamente nell'arco di qualche ora e sono seguiti da sonno. Tali episodi tendono a presentarsi sporadicamente in grappoli, apparentemente senza fattori facilitanti o favorenti. In un'occasione si associa un deficit stenico dell'arto superiore sinistro. A 9 anni e 10 mesi presenta un nuovo episodio parossistico caratterizzato da ipostenia ed ipoutilizzo dell'arto inferiore destro, successivamente parestesie e deficit motorio all'arto superiore omolaterale, vomito ed afasia. Alla video-EEG eseguita in urgenza si evidenzia un'asimmetria interemisferica dell'attività elettrica cerebrale per predominanza di componenti lente diffuse all'emisfero sinistro. La bambina appare confusa, afasica, comprende solo parzialmente semplici richieste contestuali e presenta un lieve deficit stenico dell'arto inferiore destro, presenta numerosi vomiti ed è soporosa. In seguito alla somministrazione di diazepam e.v. e idrocortisone i.m., la bambina si addormenta e al risveglio si osserva la regressione della sintomatologia.

Intendiamo porre in discussione la definizione della natura di tale episodio, per alcuni aspetti inquadabile come manifestazione parossistica non epilettica, ma con correlato EEG di non univoca interpretazione.



Encefalopatia epilettica ad esordio precoce: quali possibili eziologie?

G. Randazzo, C. Baldassari, S. Masnada, S. Donetti Dontin, E. Piazza, M. Fasce, M. Tumminelli, U. Balottin, P. Veggiotti

IRCCS C. Mondino, Pavia

Si presenta il caso di un bambino di 6 anni e 6 mesi affetto da encefalopatia epilettica ad esordio precoce.

Sestogenito, terzonato dopo gravidanza sostanzialmente normodecorsa. Parto a termine, periodo perinatale fisiologico.

A 3 mesi di vita, in apiressia, comparsa di brevi crisi focali toniche, non responsive a trattamento con Piridossina, controllate poi con Fenobarbitale. L'EEG all'esordio mostrava asimmetria interemisferica per attività di fondo più lenta a sinistra e anomalie focali a sede temporale sinistra. A 7 mesi, per la comparsa di episodi a tipo spasmo asimmetrico in grappoli e quadro elettrico di ipsaritmia, è stata intrapresa terapia con Vigabatrin senza beneficio. Il quadro elettro-clinico è migliorato dopo trattamento con ACTH. A 11 mesi, per nuovo peggioramento della frequenza delle crisi e ripresa di tracciato ipsaritmico, è stato introdotto Idrocortisone con beneficio solo parziale. Nonostante i farmaci introdotti nel corso degli anni (Acido Valproico, Nitrazepam, Levetiracetam, Lamotrigina, Zonisamide), persistono crisi pluriquotidiane.

Dai 3 mesi in poi, verranno presentate in modo seriato l'evoluzione clinica, neuroradiologica ed elettroencefalografica, comparando fra di loro i vari reperti.

Tra i numerosi accertamenti eseguiti in ambito metabolico, genetico e neurofisiologico, sono in particolare risultati negativi: cariotipo; indagine molecolare gene ARX; CGH-Array; elettromiografia; elettroencefalografia; Next Generation Sequencing (piattaforma epilessia); biopsia muscolare con studio della catena respiratoria e dei fibroblasti; pellet di fibroblasti; biopsia cutanea; pellet leucocitario.

Si segnalano invece: alterazioni a carico di PEV, ERG, e fundus oculi; osteoporosi.

Restano aperte le ipotesi patogenetiche, terapeutiche e le correlazioni con i reperti neuroradiologici, che verranno discusse.

Epilessia mioclonica farmacoresistente: drammatica risposta alla sola dieta chetogenica

T. Giacomini¹, M.M. Mancardi¹, G. Prato¹, S. Janis¹, P. Fiore², M.G. Baglietto¹

¹ *U.O. di Neuropsichiatria Infantile, IRCSS Gaslini Genova*

² *U.O.S.D. Centro Nutrizionale, IRCSS Gaslini Genova*

Presentiamo il caso di un bambino di 8 anni seguito presso la Nostra Unità operativa per epilessia mioclonica farmaco resistente, lieve ritardo cognitivo, studiato tramite registrazioni EEG critiche e intercritiche, video-EEG, neuroimaging, indagini psicomotoriche e genetiche.

Esordio all'età di 12 ms con episodi caratterizzati da caduta del capo e mioclonie agli arti superiori con frequenza pluriquotidiana in apiressia. La frequenza degli episodi viene aumentata in seguito a fattori intercorrenti infettivi con iperpiressia.

Dall'età di 3 anni comparsa di episodi di arresto psicomotorio con mioclonie palpebrali e persistenza di mioclonie agli arti in cluster, talora con caduta a terra e presenza di intensa fotosensibilità anche allo stimolo fottico da luce solare.

All'EEG si osservano scariche di PP e PPO generalizzate, attivate all'addormentamento; importante e persistente risposta fotoparossistica alla SLI.

Dal punto di vista eziopatogenetico ha eseguito RM encefalo risultata nella norma, analisi Array CGH ed indagine SCN1A e SCL2A1 negative.

Sono stati effettuati tentativi terapeutici (VPA, LEV, TPM, ETS, CLB, steroidi) in mono e politerapia senza alcun beneficio clinico.

All'età di 8 aa è stata iniziata dieta chetogenica con evidente riduzione della sintomatologia mioclonica.

Si discutono gli aspetti terapeutici, clinici ed epilettologici in relazione al fenotipo clinico e alle indagini genetiche effettuate.

Crisi parziale motoria, discinesia focale o entrambi? Diagnosi differenziale e implicazioni terapeutiche

S. Matricardi^{1,2}, E. Freri³, M. Patrini¹, F. Ragona¹, S. Binelli³, F. Teutonico⁴, N. Nardocci¹, T. Granata¹

¹ *UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano*

² *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti*

³ *UO Neurofisiologia ed Epilettologia Diagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano*

⁴ *UO Neuropsichiatria infantile, Ospedale “G. Salvini”, Rho*

La diagnosi differenziale e/o la possibile co-occorrenza di disturbi del movimento e crisi epilettiche è da lungo tempo oggetto di studi. Ritenuta un tempo semplice coincidenza casuale, negli anni sono state identificate numerose condizioni patologiche potenzialmente responsabili dei due sintomi: determinanti genetiche, patologie di canale, meccanismi infiammatori.

Bambina di 7 anni, con anamnesi familiare e personale remota non significative, presenta in benessere due crisi focali motorie a carico dell'emisoma destro, intrapresa, pertanto, terapia antiepilettica con carbamazepina. Due settimane dopo l'esordio delle crisi, la bambina presenta uno stato di male motorio focale a carico dell'emisoma destro, trattato con carico endovena di valproato, con risoluzione dello stesso. La RM encefalo risulta negativa per alterazioni strutturali, l'EEG documenta esclusivamente la presenza di una attività lenta prevalente sulle regioni anteriori. Estesi studi laboratoristici quali esame chimico-fisico del liquor, ricerca di bande oligoclonali, studi sierologici e microbiologici non sono dirimenti la diagnosi eziologica.

Nei giorni successivi la bambina inizia a presentare un fenomeno motorio complesso a carico dell'arto inferiore destro, caratterizzato da “clonie” quasi continue, e nel sospetto di una epilessia parziale continua sintomatica di una possibile alterazione strutturale corticale la piccola giunge alla nostra osservazione.

L'esame neurologico documenta la presenza di una postura distonica a carico degli arti inferiori, con ipercinesie continue più evidenti a carico dell'arto inferiore destro, che impediscono la deambulazione autonoma e persistono durante il sonno.

La registrazione video-EEG con poligrafia dimostra la combinazione di un disturbo del movimento con ipercinesie-distonie subcontinue non associate a modificazioni EEGrafiche, inframmezzate da clonie ritmiche a carico degli arti inferiori con prevalenza a destra correlate a una scarica ictale a partenza dalle regioni di vertice e centro-parietali di sinistra con diffusione alle regioni posteriori di entrambi gli emisferi; al termine della scarica ictale ripresa delle ipercinesie-distonie subcontinue. L'EEG interictale in veglia evidenzia un'attività di fondo irregolare e instabile, il sonno monotono e povero di figure fisiologiche; presenti anomalie lente in banda delta a discreta incidenza in sede anteriore bilaterale, che in particolare a sinistra assumono talora morfologia epilettiforme. La RM encefalo si conferma normale.

Durante l'approfondimento anamnestico emergono ulteriori sintomi quali insonnia e deflessione del tono dell'umore antecedenti l'esordio delle crisi e tutt'ora presenti.

Si discutono la semeiologia elettroclinica del complesso fenomeno motorio, il contesto clinico, le possibili diagnosi differenziali e l'orientamento diagnostico con approfondimento laboratoristico e indicazioni terapeutiche del caso.

Epilessia frontale sintomatica in una ragazza affetta da Autistic Spectrum Disorder: difficoltà diagnostiche e terapeutiche

L. Parmeggiani, M. Salandin, M. Angriman, G. Casara

Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano

Presentiamo una ragazza di 12 anni proveniente dal Bangladesh con una storia clinica caratterizzata da un disturbo relazionale esordito precocemente (primi segni clinici attorno ai 20 mesi con regressione delle competenze verbali conseguite e comparsa di stereotipie) che si è complicato all'età di 5 anni con la comparsa di un'epilessia focale farmaco resistente. Le crisi si sono manifestate inizialmente come drop attacks. Da un'analisi accurata delle crisi videoregistrate è stato possibile riconoscere una semeiologia più complessa caratterizzata da arresto psicomotorio, cambiamento dell'espressione del volto con contrazione della rima orale (pouting), irrigidimento assiale di breve durata (spasm-like). Sul tracciato corrispondeva un'onda lenta diffusa in coincidenza dell'evento spasm-like cui faceva seguito un'attività ritmica anteriore. La RMN encefalo è risultata normale. L'epilessia si è dimostrata immediatamente farmaco resistente e nel volgere di pochi mesi ha dimostrato un progressivo peggioramento con comparsa di crisi polimorfe (assenze atipiche, crisi toniche in sonno) cui concomitava sul tracciato EEG la presenza di scariche di PO lente in veglia e scariche di PP in sonno. L'evoluzione clinica elettrografica in sindrome di Lennox-Gastaut è culminata con la comparsa all'età di 6 anni e 7 mesi di uno stato di male non convulsivo che è stato trattato in acuto con IgIv e Steroidi, nonché con un cambiamento della terapia antiepilettica con introduzione di Rufinamide e Levetiracetam. Con questa terapia si è assistito ad un sostanziale controllo delle crisi ed alla normalizzazione dell'EEG fino all'età di 12 anni, quando si sono ripresentate nuovamente crisi focali simili a quelle registrate all'esordio dell'epilessia e che sono state registrate mediante video-EEG, dimostrando una possibile genesi frontale sn. Nonostante significativi incrementi nella posologia dei farmaci ed ulteriori cambiamenti della terapia, l'epilessia si è dimostrata farmacoresistente.

Presentiamo una ragazza con epilessia focale sintomatica, RMN encefalo normale ed autistic spectrum disorder. I dati clinici ottenuti mediante video-EEG dimostrano una genesi focale delle crisi (frontale sn).

Le domande che a nostro avviso meritano di essere discusse sono:

Opzioni terapeutiche per il controllo dell'epilessia

Indicazione eventuale ad un trattamento chirurgico nonostante la diagnosi di autismo nella paziente.

Edema cerebrale diffuso recidivante in bambino con disturbo pervasivo dello sviluppo ed epilessia

C. Davico*, F. Torta*, R. Vittorini*, M. Valerio*, E. Rainò*, F. Ricci*, M. Casabianca, G. Capizzi[§]

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

Descrizione di un caso di recidiva di episodio di sofferenza cerebrale acuta di ndd in corso di sospensione di terapia antiepilettica (VPA) in bambino con autismo e crisi epilettiche.

Bambino di 10 anni che giunge in urgenza per crisi epilettica con stato soporoso ad insorgenza acuta, riscontro di iperpiressia non responsiva agli antipiretici, in corso di sospensione di valproato (2,5 mg/kg/die) da circa 4 mesi. In anamnesi disturbo pervasivo di sviluppo e convulsioni febbrili plus, veniva posto in terapia con VPA. Circa due anni prima episodio di sofferenza cerebrale acuta di ndd con necessità di ricovero in rianimazione, sempre in corso di sospensione di VPA, con completa restitutio ad integrum. 12 ore prima dell'accesso presso il nostro Ospedale crisi epilettica generalizzata durata circa due minuti in corso di febbre, riscontrata dopo l'insorgenza della crisi. Nella notte viene tenuto in osservazione per stato soporoso presso altro ospedale e trattato con boli di diazepam e midazolam ripetuti per agitazione psicomotoria, interpretata come di natura epilettica (dubbio stato di male ma non viene effettuato EEG). All'EEG effettuato la mattina successiva all'insorgenza della crisi presso il nostro ospedale riscontro di attività lenta delta di ampio voltaggio mono polimorfa talora con aspetto di-trifasico diffusa sulle regioni frontali bilaterali. Persiste iperpiressia non responsiva a terapie antipiretiche (40°C). Si inizia terapia antibiotica (meropenem e ceftriaxone) e antivirale, terapia cortisonica (desametasone). Nelle ore successive viene trasferito in RIA, persistenza dell'iperpiressia trattata con clonidina e ipotermia. All'esame del liquor modesta iperglicorrachia, infettivologici negativi (PCR per virus neurotropi negativa). IperCK (2200 U/L). EEG in peggioramento con elementi lenti ad ampio voltaggio a morfologia bi-trifasica, prevalenti nelle regioni anteriori bilaterali, in alcuni tratti ad andamento periodico.. Non più risvegliabile allo stimolo doloroso, stato di coma. Alla RMN in seconda giornata riscontro di iperintensità in diffusione che interessa la corteccia fronto temporo insulare e parietale maggiore a sinistra, analoga alterazione ancora più sfumata e focale in sede parietale e insulare a destra. Rigonfiamento corticale diffuso con oblitterazione dei solchi. Si tratta quindi con mannitolo. CK in riduzione. EEG miglioramento con comparsa di sporadiche anomalie tipo P sulle regioni frontali destre. Non crisi evidenti. Si reintroduce VPA (10 poi 20 mg/kg/die).

Al controllo RMN in III giornata miglioramento dell'edema con minimo risentimento corticale in regione frontale sn residuo. Ad una settimana di distanza miglioramento anche da un punto di vista clinico, con successivo recupero completo dopo fase di discinesie buccali e afasia/disfagia. Ripete EEG, caratterizzato da attività theta a morfologia aguzza e P lente di bassa ampiezza focali sulle regioni centrali di sinistra. Si effettuano: ammoniemia, aminoacidi plasmatici ed urinari, acidi organici urinari, VLCFA, acilcarnitine, anticorpi antimorbillo su liquor e siero, autoanticorpi per encefaliti disimmuni, tracciato isoforetico delle sialotransferrine, sierologia rickettsie, piombo e mercurio, tutto nella norma. In corso CGH arrays e x-fragile. Indice di Link su liquor 0,8. Alla valutazione cardiologica lieve ectasia della radice dell'arco aortico. RMN a distanza di un mese riduzione del quadro precedentemente descritto. Ultimo EEG, a distanza 20 giorni dall'evento, di norma. Dimesso in terapia con VPA 18 mg/kg/die. Non crisi, completa restitutio ad integrum.

Quadro recidivo di edema cerebrale diffuso di ndd.

Epilessia focale con crisi notturne ricorrenti ad orario fisso

L. Antonaci, G. Abbracciavento, S. Panunzi, M. Matricardi, A. Cefali, A. Mittica, M. Brinciotti

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

L'andamento circadiano delle crisi epilettiche è sostenuto da numerosi studi e nelle forme focali la ritmicità appare in parte dipendente dalla loro origine, con prevalenza notturna per le crisi parietali, frontali e temporo-mesiali e diurna per quelle temporali ed occipitali. Nel presente lavoro riportiamo un paziente con ricorrenza di crisi notturne ad orario fisso.

Per la diagnosi sono stati utilizzati dati clinici-anamnestici e registrazioni seriali video-EEG digitali a 21 canali, sia in veglia che in sonno, e un monitoraggio EEG dinamico delle 24h.

Il paziente (maschio, 14,8 anni) presenta sviluppo psicomotorio adeguato ed esame obiettivo generale e neurologico nella norma. All'età di 10,5 anni presenta un primo episodio critico in veglia caratterizzato da alterazione della coscienza, perdita del tono muscolare e successive clonie degli arti. Dall'età di 11 anni comparsa di crisi focali (sn-versione degli occhi e del capo) talora secondariamente generalizzate, anche con caduta, con frequenza quotidiana, sia in veglia che in sonno. Video-EEG in veglia e sonno mostrano una focalità in regione T-P-O destra. La RMN encefalo risulta negativa. Con la terapia (Topiramato) si raggiunge il controllo delle crisi diurne mentre persistono episodi nel sonno che i genitori riferiscono ad orario fisso (tra le h 5,00-7,00). L'EEG dinamico-24h mostra rare anomalie epilettiche in veglia e in quasi tutto il periodo di sonno, tranne due sequenze protratte (una alle h 6,03 e la seconda alle h 7,06) di punte ed onde aguzze in sede C-T-O destra, ad andamento reclutante, tendenti alla trasmissione anteriore.

Nel nostro caso, la persistenza di crisi solo notturne ad orario fisso non strettamente correlabile alla ritmicità circadiana né all'organizzazione ciclica del sonno, ma suggerisce l'ipotesi di rapporti più complessi tra i meccanismi di scatenamento delle crisi e l'orario di insorgenza.

Associazione fra disturbo del movimento di tipo coreico, mioclono non corticale multifocale, epilessia e disabilità intellettiva: descrizione di due casi familiari

G. Terrone¹, M. Esposito², G. Giardino¹, E. Del Giudice¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Settore di Pediatria, Università Federico II, Napoli

² Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

Descriviamo due germani, maschio e femmina, rispettivamente di 15 e 7 anni, affetti da disturbo del movimento, epilessia e disabilità intellettiva. Non riferita consanguineità tra i genitori. Si segnala ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo in entrambi i pazienti; nel fratello a circa 3 anni comparsa di episodi critici in sonno, caratterizzati da revulsione dei globi oculari, clonie generalizzate e respiro stertoroso per cui intraprendeva terapia anticomiziale (prima valproato e poi fenobarbital associato a clobazam e poi alla carbamazepina), tutt'ora in atto, con buon controllo della sintomatologia; nello stesso periodo insorgenza di disturbo del movimento di tipo ipercinetico con movimenti coreici e mioclonie. Nella sorella, analogo quadro clinico, caratterizzato dalla comparsa di disturbo del movimento (a circa 3 anni) e successivamente episodi critici, in sonno e/o al risveglio, di tipo generalizzato per cui ha intrapreso varie terapie antiepilettiche (valproato, levetiracetam, clonazepam, topiramato), più volte sospese e reintrodotte, a causa di un effetto peggiorativo sul movimento. All'attuale osservazione il fratello presenta un disturbo ipercinetico con movimenti coreici distali e mioclonie nelle regioni prossimali, su una postura distonica di fondo; un quadro clinico analogo è presente nella sorella in cui predomina la componente ipercinetica associata ad una disabilità intellettiva più grave con assenza del linguaggio espressivo. Nel fratello la video-elettromiografia a carico dei muscoli sternocleidomastoideo, deltoide, estensore radiale del carpo, interosseo dorsale, ileopsoas sinistri ha evidenziato burst della durata di 100-200 msec, non simultaneamente e senza progressione ordinata. Tali reperti risultano compatibili con mioclonie di origine non corticale a distribuzione multifocale. Sempre nel fratello l'elettroencefalogramma ha mostrato anomalie lente sulle regioni posteriori, mentre nella sorella si registrano onde lente e punte isolate sulle regioni centrali bilateralmente. La risonanza magnetica cerebrale ha mostrato nella sorella un lieve assottigliamento dello splenio del corpo calloso e nel fratello una dilatazione degli spazi liquorali perivascolari a livello dei centri semiovali e in sede nucleo basale. Nel corso del follow-up sono stati effettuati: screening metabolico, dosaggio ceruloplasmina plasmatica (malattia di Wilson) e neuraminidasi (galattosialidosi), test di metilazione e FISH per sindrome di Angelman, analisi molecolare per ceroidolipofuscinosi 1 e 2, sindrome dell'X-fragile, striscio periferico per escludere neuroacantocitosi, analisi gene MECP2 (solo nella sorella), rachicentesi con dosaggio di glicorrachia, pterine, neurotrasmettitori, aminoacidi, lattato risultati tutti nella norma. L'array-CGH nella sorella ha mostrato una duplicazione a livello della regione 3q29, ampia 232 kb. Considerata la complessità del quadro clinico e la ricorrenza familiare, si discutono le ulteriori possibili indagini diagnostiche da effettuarsi, anche alla luce della letteratura recente sull'argomento.



AULA MAGNA

12:00 – 13:30 Controversie in Epilettologia: età adulta-1

Coordinatori: *U. Aguglia – A.T. Giallonardo*

- 12:00 **Epilessia focale farmaco-resistente in un paziente con una encefalopatia a possibile genesi autoimmune**
F. Deleo, G. Didato, I. Pappalardo, F. Villani (Milano)
- 12:15 **Stato di male afasico ricorrente di incerta diagnosi**
L.R. Pisani, L. Sironi, P. Bramanti, V. Belcastro (Messina, Como)
- 12:30 **Stato epilettico super-refrattario ad insorgenza durante il travaglio**
M.G. Celani, I. Leone De Magistris, F. Torelli, C. Raiola, G. Guercini, T.A. Cantisani (Perugia)
- 12:45 **Stato di male mioclonico super-refrattario e transitoria alterazione del claustrum in giovane donna: quale eziologia e correlazione?**
G. Monti, A. Chiari, G. Giovannini, L. Mirandola, S. Meletti (Modena)
- 13:00 **La diagnosi differenziale degli stati epilettici non convulsivi: un caso di encefalopatia iper-ammoniemica ricorrente**
C. Bedetti, F. Ripandelli, A. Gallina, M. Di Filippo, P. Calabresi, C. Costa (Perugia)
- 13:15 **Stati di male o encefalopatie metaboliche ricorrenti? Descrizione di un caso di difficile inquadramento diagnostico**
C.G. Leonardi, E. Ferlazzo, S. Gasparini, V. Cianci, G.G. Tripodi, T. D'Agostino, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)
- 13:30 – 14:30 Colazione di lavoro



Epilessia focale farmaco-resistente in un paziente con una encefalopatia a possibile genesi autoimmune

F. Deleo, G. Didato, I. Pappalardo, F. Villani

U.O. di Epilettologia Clinica e NFS - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" – Milano

Le epilessie associate a encefalopatia a patogenesi autoimmune rappresentano un gruppo clinicamente eterogeneo con caratteristiche comuni: esordio acuto o sub-acuto delle crisi, segni di encefalopatia e di infiammazione alle indagini biochimiche (su liquor e siero) o di neuroimaging. Presentiamo il caso di un paziente con una forma di epilessia focale farmaco-resistente il cui quadro clinico depone per un'origine autoimmune.

Uomo, 20 anni, familiarità e storia personale non significative. Esordio delle crisi all'età di 15 anni con crisi convulsive e focali motorie a partenza dall'arto inferiore sinistro. Una valutazione cognitiva di livello risultava nella norma. Gli accertamenti sierici e liquorali, compresa la ricerca di auto-anticorpi, eseguiti sia all'esordio che negli anni successivi risultavano sempre nella norma. Nonostante il trattamento con numerosi AEDs, (VPA, PRM, OXC, LVT, TPM, PHT) il paziente ha continuato a presentare frequenti crisi focali motorie, spesso ad andamento subentrante. Alcuni mesi dopo l'esordio, comparsa di lesioni multifocali alla RM-encefalo che scomparvero completamente dopo trattamento con steroide ad alte dosi. Negli anni successivi sono stati provati multipli trattamenti immunomodulanti (steroidi per os in cronico associato a cicli di steroide ev ad alte dosi, infusione di immunoglobuline e azatioprina) che determinavano significativi ma sempre parziali e transitori miglioramenti sulla frequenza delle crisi. Ripetute RM encefalo documentavano lo sviluppo di una atrofia cerebrale diffusa senza la comparsa di ulteriori lesioni focali. All'età di 19 anni si associavano alle crisi motorie anche crisi di pseudo-assenza ed una *epilepsia partialis continua* a livello dell'arto inferiore sinistro. Una valutazione cognitiva di livello dimostrava un significativo peggioramento delle performance cognitive (QIT 67). In seguito, una RM encefalo eseguita dopo una netta riduzione di tutti i trattamenti immunomodulanti mostrava la presenza di una nuova lesione focale in sede cingolare posteriore. Tutti gli accertamenti immunologici, su siero e liquor, rimanevano nella norma. In considerazione dell'efficacia solo parziale dei trattamenti immunomodulanti, è stato iniziato un trattamento di seconda linea di tipo immunosoppressivo ad ampio spettro con ciclofosfamide.

Riconoscere una eziologia autoimmune in una epilessia farmaco-resistente è importante per l'esistenza di trattamenti specifici. La negatività del quadro sierologico non esclude la diagnosi. L'ipotesi autoimmune rimane valida per l'andamento clinico nel tempo e la positiva risposta clinica e radiologica ai trattamenti immunomodulatori effettuati. Tra le varie alternative terapeutiche abbiamo ritenuto giustificata, dopo attenta valutazione del rapporto rischi-benefici, una terapia immunosoppressiva di seconda linea. Nello specifico caso l'efficacia di tale trattamento è in corso di valutazione mediante follow-up clinico e strumentale.

Stato di male afasico ricorrente di incerta diagnosi

L.R. Pisani¹; L. Sironi²; P. Bramanti¹; V. Belcastro²

¹*IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina*

²*U.O.Neuropatologia, Azienda Ospedale Sant'Anna, Como*

Paziente di 63 aa giunge all'osservazione per la prima volta nell'agosto 2012 per stato confusionale e disartria con riscontro alla RMN encefalo di una sospetta lesione eteroplastica in sede temporale sinistra. Nell'attesa di eseguire una biopsia cerebrale, la paziente è stata trattata con desametasone 16 mg die. La RMN encefalo di controllo eseguita 11giorni dopo la terapia steroidea evidenziava una netta riduzione, in termini di dimensioni, della lesione temporale sinistra. L'EEG evidenzia la presenza di sharp-waves intercritiche sulle regioni temporali di sinistra. Nei tre mesi successivi la paziente presenta ancora tre episodi confusionali e disartria senza evidenza di lesioni evolutive alla RMN encefalo. Nel marzo 2013 esegue una biopsia cerebrale in regione temporale sinistra con evidenza di un infiltrato infiammatorio a prevalente componente macrofagica. La paziente continua a presentare episodi mensili, transitori, di stato confusionale associato a disartria e impaccio motorio agli arti di destra di durata variabile. Nel sospetto di possibile patologia su base disimmune, presso l'Ospedale di Nizza inizia terapia corticosteroidica e con Ig e.v. per un totale di 7 cicli. La diagnosi di dimissione è quella di sospetta encefalite di Rasmussen; tuttavia, tale diagnosi non è stata confermata dopo valutazione del prelievo bioptico eseguita presso il laboratorio di Neuropatologia dell'Ospedale S.Anna di Parigi.

La paziente giunge nuovamente alla nostra osservazione, a distanza di due anni, con la medesima sintomatologia: stati confusionali e disartria ricorrenti. L'EEG in fase critica evidenzia la presenza di sharp-waves subcontinue sulle regioni emisferiche di sinistra. Malgrado la politerapia lo stato di male afasico si presenta con una frequenza di una volta ogni due-tre mesi con durata di circa 24 h. In atto non è stata formulata una diagnosi definitiva del caso presentato.

Stato epilettico super-refrattario ad insorgenza durante il travaglio

M.G. Celani, I. Leone De Magistris, F. Torelli, C. Raiola, G. Guercini°, T.A. Cantisani*

*SC Neurofisiopatologia, * Unità Terapia Intensiva, ° SC Neuroradiologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia*

Lo stato epilettico (SE) super-refrattario è definito uno stato che continua o ricorre per almeno 24 ore nonostante la somministrazione di anestetici generali. La gestione diagnostica e terapeutica richiede un coordinato approccio multidisciplinare in ambiente ad alta intensità di cure. La sua esatta prevalenza non è nota, da studi prospettici si può stimare che il 22% degli SE non risponda a terapie di primo e secondo livello e di questi il 41% richieda la somministrazione di anestetici con induzione del coma.

Una donna di 22 anni alla 41^o settimana di gestazione a decorso regolare, con anamnesi patologica e farmacologica apparentemente negative, ha presentato una prima crisi epilettica subito dopo l'induzione non farmacologica del travaglio. Tale crisi è stata caratterizzata da urlo seguito da clonie all'emisoma destro, la successiva generalizzazione non è certa. Una seconda crisi si è ripresentata al risveglio dall'anestesia praticata per il taglio cesareo. Si rendeva quindi necessario il ricovero in Terapia Intensiva per l'instaurarsi di SE, trattato inizialmente con magnesio, anestetici generali (midazolam, propofol e tiopentone) e quindi con farmaci antiepilettici (PHT, lacosamide, PB, VPA, LVT). Durante i 29 giorni di ricovero persisteva uno SE focale sinistro talora secondariamente generalizzato, che è stato video-EEG registrato per la maggior parte del tempo. Sono state eseguite tre RM encefalo che hanno mostrato una vasta area di alterato segnale in sede temporo-occipito-parietale e talamica sinistra ad esito, dopo circa tre mesi, in minima gliosi. La ricerca delle cause eziologiche è stata svolta seguendo le ipotesi di maggior probabilità: eclampsia, ictus embolico o trombosi venosa cerebrale, infezioni del SNC, malattie paraneoplastiche e autoimmunitarie. Quest'ultima ipotesi appariva avvalorata dalla pronta risposta clinica e EEG alla somministrazione ev di alte dosi di metilprednisolone. La ricerca sierica di vari autoanticorpi è risultata positiva per Anticorpi Anti Cellule Endoteliali. Attualmente a paziente, in politerapia con PB, LVT, VPA, presenta brevi episodi critici nell'addormentamento ogni 20 giorni circa ed una severa distonia della mano destra che si attiva con la concentrazione. L'EEG mostra anomalie lente emisferiche sin.

La diagnosi eziologica è fondamentale per la gestione terapeutica dello SE super-refrattario. Le patologie autoimmuni possono rappresentare una possibile diagnosi e dovrebbero sempre essere considerate e monitorizzate nel tempo, anche per il loro significato prognostico (possibile manifestazione paraneoplastica).

Stato di male mioclonico super-refrattario e transitoria alterazione del claustrum in giovane donna: quale eziologia e correlazione?

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

Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile, Azienda Ausl-Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Lo stato mioclonico è un evento raro nella popolazione epilettica, in particolare può occorrere nelle epilessie generalizzate idiopatiche dell'infanzia e adolescenza e nelle epilessie miocloniche progressive. Raramente le crisi miocloniche possono essere espressione di un evento cerebrale acuto, come encefalite, sofferenza anossica, o stroke.

Il claustrum è una sottile struttura di sostanza grigia tra il putamen e la corteccia insulare, considerata parte dei gangli della base, ma la cui funzione è incerta. Studi di fisiologia sembrano attribuire al claustrum una funzione di integrazione degli input percettivi. Alcuni autori hanno descritto un'alterazione di segnale del claustrum bilaterale durante lo stato epilettico o in rare encefalopatie/encefaliti acute.

Una donna di 29 anni senza patologie di rilievo in anamnesi giunge alla nostra osservazione per comparsa acuta di alterazioni comportamentali ed episodi di arresto del contatto, esorditi dopo una sindrome influenzale con iperpiressia. L'RMN encefalo urgente e l'esame chimico-fisico liquorale risultavano nella norma per cui era ricoverata nel sospetto di encefalite a liquor limpido e posta in terapia con Ceftriaxone e Aciclovir. Nelle ore successive sviluppava un quadro di mutacismo, arresto del contatto, cui si associavano ingravescenti movimenti involontari, prima localizzati in sede prossimale agli arti inferiori, poi diffusi anche al tronco. La Video-EEG-poligrafia confermava lo stato di male mioclonico, multifocale, refrattario alla politerapia antiepilettica (LEV, PHT, DZP, LZP) cui si sono progressivamente associati segni di disfunzione autonoma (tachicardia, polipnea, sudorazione profusa) per cui si rendeva necessario trasferimento in terapia intensiva, IOT e trattamento con MDZ e Propofol. Il monitoraggio EEG mostrava un pattern di PO-PPO a 1-3 Hz multifocali associate a mioclonie diffuse erratiche e asincrone in vari distretti muscolari e assiali, nonostante l'associazione di Tiopentale. L'esame liquorale risultava negativo per BO, così come la PCR per virus. Nei limiti il lattato su siero e liquor. Si aggiungevano terapie immunomodulanti (steroidi e IgGvena) senza beneficio. Una RMN encefalo a 10 giorni dall'esordio mostrava una alterazione di segnale a carico del claustrum bilaterale, poi regredita al controllo dopo un mese, in assenza di atrofia. Un nuovo esame liquorale non mostrava pleiocitosi, né iperproteorachia, negativa la ricerca di BO così come le PCR per virus, ma evidenziava un elevato incremento della proteina Tau-t e quantità patologiche di proteina 14-3-3. Negativa la ricerca di autoanticorpi (Ab-anti NMDAR, GABA(B), mGluR1, mGluR5, LGI1, VGKC) così come la ricerca di mutazione POLG1. Dopo un mese si è assistito ad un progressivo miglioramento dell'EEG e riduzione dei movimenti mioclonici fino a normalizzazione, con progressivo recupero neurologico, sia cognitivo che motorio. Dopo un follow up a 8 mesi la paziente è seizure free in monoterapia con LEV ed ha una obiettività neurologica nella norma.

L'esordio acuto, correlato ad un evento febbrile lieve, di uno stato di male de novo mioclonico super-refrattario criptogenetico in donna precedentemente sana ci pare possa essere inquadrabile come "possibile FIRES dell'adulto". Gli spunti di discussione del caso sono in relazione al ruolo/significato dell'alterazione transitoria del claustrum alla RM e del significato in termini di possibile marker biochimico di danno neuronale dell'incremento della t-tau nel liquor.

La diagnosi differenziale degli stati epilettici non convulsivi: un caso di encefalopatia iper-ammoniémica ricorrente

C. Bedetti, F. Ripandelli, A. Gallina, M. Di Filippo, P. Calabresi, C. Costa

Clinica Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia

Lo stato epilettico non convulsivo rappresenta una delle manifestazioni cliniche di più difficile inquadramento diagnostico, vista la molteplicità delle cause sottostanti e la presentazione clinica proteiforme¹. Le cause metaboliche rivestono un ruolo importante nella diagnosi differenziale. In particolare, l'iper-ammoniémia può indurre una ipereccitabilità neuronale, con conseguente comparsa di episodi confusionali di natura critica². Presentiamo il caso di una paziente con stati confusionali ed episodi di agitazione psico-motoria ricorrenti in corso di encefalopatia iper-ammoniémica, in assenza di epatopatia.

Paziente di 52 anni, con anamnesi positiva per tre episodi (2 dei quali nel post-partum) caratterizzati da insonnia, stato confusionale, agitazione, instabilità posturale, della durata di 48-72 ore e spontaneamente risoltisi. Nel 2013 per il ripetersi di un altro episodio era stata sottoposta ad esame RM encefalo che aveva evidenziato una diffusa iperintensità di segnale sia nelle sequenze FLAIR che in diffusione a livello della corteccia cerebrale prevalentemente frontale. L'EEG mostrava anomalie lente-parossistiche diffuse, mentre gli esami ematici non evidenziavano reperti patologici. Il quadro clinico regrediva spontaneamente dopo circa 72 ore con normalizzazione dei reperti neuroradiologici ed elettroencefalografici. Tale sintomatologia si ripresentava con le medesime caratteristiche, a distanza di un anno, in corso di ipertiroidismo. In tale occasione all'EEG si registravano anomalie lente-parossistiche subcontinue non responsive alla somministrazione di diazepam e.v. e la RM encefalo non evidenziava reperti degni di nota. Alla luce dei dati elettro-clinici si intraprendeva terapia con acido valproico, sospesa dopo la prima somministrazione (150 mg/die) per netto rialzo dei valori di ammoniémia (500 mg/dl). Data la persistenza degli stati confusionali con importante agitazione psico-motoria e il perdurare di valori elevati di ammoniémia (300 mg/dl), sono stati effettuati esami volti ad escludere alterazioni del ciclo dell'urea mediante il dosaggio degli aminoacidi plasmatici ed urinari. Tali esami hanno confermato un possibile deficit enzimatico dell'ornitina transcarbamilasi, della carbamil-fosfato-sintetasi, della N-acetil-glutammato-sintetasi. L'analisi genetica è tuttora in corso. Il quadro elettro-clinico si è completamente risolto dopo l'introduzione di terapia con aminoacidi a catena ramificata, carnitina e dieta ipoproteica.

In letteratura sono segnalati casi sporadici di deficit enzimatici del ciclo dell'urea evidenziati in età adulta, slatentizzati dalla presenza di stati ipercatabolici come nel post-partum, nel digiuno prolungato e nell'ipertiroidismo³. Sono, inoltre, segnalati rari casi indotti da farmaci antiepilettici quali l'acido valproico⁴. Un deficit enzimatico del ciclo dell'urea dovrebbe essere considerato in pazienti con iper-ammoniémia non epatica, soprattutto se questi presentano sintomi neurologici. Il riconoscimento precoce ed il trattamento adeguato sono fondamentali per evitare gravi ed irreversibili conseguenze a livello del sistema nervoso centrale.

Bibliografia

¹ "Status epilepticus: An update" Varelas et al, Curr Neurol Neurosci Rep, 2013

² "Ammonia toxicity to the brain" Braissant et al, J Inherit Metab dis 2013

³ "Urea cycle disorders: a life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adults" Blair et al, Pract neurol, Aug 2014

⁴ "Valproate induced hyperammonemic encephalopathy" Granel et al, Rev Med Int, 2011

Stati di male o encefalopatie metaboliche ricorrenti? Descrizione di un caso di difficile inquadramento diagnostico

C.G. Leonardi^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, V. Cianci¹, G.G. Tripodi¹, T. D'Agostino¹, U. Aguglia^{1,2}

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

² Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Descriviamo una paziente adulta, con epilessia focale post-infettiva esordita nell'infanzia, che negli ultimi 5 anni ha presentato episodi confusionali ricorrenti associati a mioclono e crisi generalizzate convulsive. Sarà discusso il problema della diagnosi differenziale tra stati di male ed episodi ricorrenti di encefalopatia metabolica.

Donna di 33 anni con familiarità negativa per patologie degne di nota. All'età di 4 anni diagnosi di "meningo-encefalite streptococcica", dalla quale residuava lieve deficit cognitivo e crisi epilettiche parziali ben controllate dalla terapia con levetiracetam 1500 mg/die e fenobarbitale 100 mg/die. All'età di 5 anni diagnosi di "pubertà precoce e deficit dell'ormone della crescita". La paziente giungeva alla nostra osservazione all'età di 28 anni (nel 2009), per l'insorgenza subacuta di sonnolenza, rallentamento psicomotorio, sporadiche crisi convulsive generalizzate. L'esame obiettivo generale evidenziava obesità, acanthosis nigricans, edentulia parziale, rosacea. All'esame neurologico si obiettivava tendenza al sopore, stato confusionale, mioclonie ai 4 arti. Nel sospetto di stato di male epilettico veniva eseguita video-poligrafia urgente che mostrava attività di fondo rallentata, frequenti complessi punta- e polipunta-onda diffusi, onde trifasiche a sede anteriore; si registrava inoltre mioclono negativo ai 4 arti. Veniva pertanto ipotizzata un'encefalopatia metabolica. Per tale motivo, la paziente eseguiva vari accertamenti (laboratoristici su sangue e liquor, radiologici, neurofisiologici, metabolici, genetici, biopsia rettale) che risultavano nella norma eccetto rialzo transitorio di lipasemia. Il quadro clinico-EEG regrediva spontaneamente nell'arco di 2 settimane. Dal 2009 al 2014, la paziente presentava episodi confusionali con le caratteristiche suddescritte, ricorrenti a frequenza pluriannuale, a risoluzione spontanea e graduale (pochi giorni o settimane). La causa di tali episodi rimane tuttora sconosciuta.

La diagnosi differenziale fra stati confusionali critici e stati confusionali dismetabolici ricorrenti può essere molto difficile in pazienti con epilessia nota: solo un'attenta analisi dei dati video-poligrafici registrati nel corso degli episodi consente un corretto inquadramento diagnostico-differenziale, anche se la causa del dismetabolismo può rimanere oscuro.



AULA MAGNA

14:30 – 16:15 Controversie in Epilettologia: età adulta-2

Coordinatori: *U. Aguglia – A.T. Giallonardo*

- 14:30 **Stato d'ansia e paura come unica espressione di uno stato di male parziale epilettico non convulsivo**
M. Fanella, J. Fattouch, S. Casciato, A. Morano, M. Albini, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli)
- 14:45 **Stato mioclonico scatenato da parasonnie NREM**
L. Giuliano, C.E. Cicero, C. Sueri, D. Fatuzzo, I. Di Silvestro, V. Sofia (Catania)
- 15:00 **Stato "simil-catatonico" post-critico in un paziente con epilessia focale: quale inquadramento diagnostico?**
E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, R. Michelucci (Bologna)
- 15:15 **Epilessia mioclonica progressiva ad eziologia sconosciuta**
L. Zummo, P. Costa, F. Bisulli, L. Licchetta, B. Mostacci, L. Alvisi, M. Carrozzi, P. Tinuper (Bologna, Palermo, Trieste)
- 15:30 **Un caso irrisolto di epilessia mioclonica progressiva**
L. del Gaudio, A. Coppola, L. Santulli, S. Striano (Napoli)
- 15:45 **Cioccolata "rinforzata" nella prevenzione di crisi epilettiche prolungate**
H. Ausserer, F. Tezzon, L. Parmeggiani, F. Brigo (Merano, Bolzano)
- 16:00 **Efficacia terapeutica della cannabis in un paziente con epilessia parziale farmaco-resistente**
A. Morano, P. Nencini, L. Antonilli, J. Fattouch, S. Casciato, M. Fanella, M. Albini, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli)
- 16:15 – 16:30 Pausa

Stato d'ansia e paura come unica espressione di uno stato di male parziale epilettico non convulsivo

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

¹ *Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università "Sapienza" di Roma*

² *Istituto "Neuromed" IRCCS, Pozzilli*

In epilessia i fenomeni esperienziali e le manifestazioni comportamentali possono porre difficoltà in termini di diagnosi differenziale. Inoltre, le comorbidità psichiatriche sono molto più frequenti nei pazienti con crisi epilettiche rispetto alla popolazione generale e talvolta sintomi psichiatrici possono rappresentare un epifenomeno della crisi stessa. Modifiche emozionali nel corso di crisi epilettiche sono state ampiamente studiate e classificate in base alla correlazione temporale in preictali, ictali e postictali. Il network emozionale sembra comprendere aree sia corticali quali la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbito-frontale e l'insula sia aree sottocorticali quali l'amigdala, l'ipotalamo e la porzione ventrale dello striato. Le epilessie parziali ad origine dal lobo temporo-mesiale e fronto-mesiale sono le forme che più frequentemente coinvolgono tale network determinando una perdita di regolazione dei normali processi emozionali.

Descriviamo il caso di un ragazzo di 40 anni, destrimane, con familiarità in linea materna per epilessia non meglio specificata, affetto dall'età di 16 anni da un'epilessia parziale probabilmente sintomatica con crisi parziali motorie (deviazione tonica di sguardo verso sinistra, blinking in occhio destro) e automatismi gestuali complessi (grasping bimanuale, movimenti del bacino a tipo "pelvic-thrusting") in assenza di perdita del contatto. Inoltre vengono riferiti episodi, anche prolungati, isolati o correlati alle crisi ("campanelli dall'allarme"), di stato d'ansia e paura che limitano i comuni atti della vita quotidiana e le capacità relazionali del paziente. Sono state pertanto eseguite monitorizzazioni v-EEG e RMN encefalo.

Durante il monitoraggio v-EEG è stato possibile registrare un episodio critico con semeiologia analoga a quella descritta in anamnesi ad origine dalle regioni fronto-mesiali destre. Inoltre, in un successivo momento, il paziente, giunto alla nostra osservazione per la presenza di uno stato d'ansia e di paura prolungato, è stato sottoposto a registrazione v-EEG che ha documentato la presenza di un correlato elettrico e quindi la natura critica di tale disturbo del comportamento, suggerendo la diagnosi di stato di male parziale non convulsivo. Il correlato EEG dei fenomeni descritti era rappresentato da un'attività rapida di basso voltaggio ben localizzata sulle regioni fronto-mesiali destre. Lo studio morfologico di neuroimaging non ha evidenziato alterazioni strutturali del parenchima cerebrale.

Il caso clinico risulta interessante per la difficoltà nella diagnosi differenziale dei disturbi psichiatrici nei pazienti epilettici, per la non univoca interpretazione del disturbo comportamentale nel contesto della crisi (preictale-ictale-postictale) e per la rarità dello stato d'ansia come unico sintomo critico.



Stato mioclonico scatenato da parasonnie NREM

L. Giuliano, C.E. Cicero, C. Sueri, D. Fatuzzo, I. Di Silvestro, V. Sofia

Dipartimento “GF Ingrassia” Sezione Neuroscienze- Università di Catania

Eventi parasonnici ed epilessie morfeiche presentano manifestazioni cliniche sovrapponibili, in relazione ad un verosimile comune substrato eziopatogenetico. Il caso presentato è rappresentativo della relazione esistente tra il fenomeno dell'arousal parziale, tipico della parasonnia, e manifestazioni epilettiche generalizzate.

Un ragazzo di 15 anni con anamnesi familiare e personale positiva per parasonnie, giunge alla nostra osservazione per ricorrenti episodi notturni caratterizzati da “scosse” ai quattro arti. L'esame obiettivo generale e neurologico è nella norma, così come il profilo cognitivo e le neuroimmagini. Un elettroencefalogramma mostra anomalie epilettiformi sulle regioni anteriori.

La videopolisonnografia notturna (VPSG) rivela, in fase N3, numerosi episodi riconducibili a parasonnie NREM. Uno di questi ha indotto la comparsa di scariche di polipunte-onda generalizzate correlate a mioclonie agli arti per una durata superiore ad un'ora, tali da configurare uno stato di male mioclonico. Tale quadro ha mostrato un'ottima risposta al valproato. Alla VPSG effettuata dopo 6 mesi di terapia il paziente non ha più presentato mioclonie ma continua a manifestare episodi notturni riconducibili a parasonnie NREM.

Il caso presentato appare emblematico della stretta relazione esistente tra parasonnie ed epilessie notturne. A nostra conoscenza è il primo caso in letteratura di uno stato di male mioclonico come sintomo di esordio di epilessia mioclonica giovanile, precipitato da una parasonnia NREM.



Stato "simil-catatonico" post-critico in un paziente con epilessia focale: quale inquadramento diagnostico?

E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, R. Michelucci

IRCCS delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

Nella diagnosi differenziale delle crisi epilettiche, uno dei problemi più comuni è rappresentato dalle crisi non epilettiche psicogene (PNES). È noto infatti che almeno il 20% dei pazienti diagnosticati come affetti da crisi epilettiche "farmacoresistenti" presentano in realtà delle PNES e che le stesse PNES possono alternarsi a crisi epilettiche in individui con epilessia cronica. Riportiamo ora un caso in cui uno stato clinico simile alla PNES rappresenta la manifestazione post-critica di crisi temporali.

Un giovane uomo di 24 anni è stato ricoverato presso l'Unità di Monitoraggio per epilessia a causa di episodi di perdita di coscienza prolungati e recidivanti, al fine di operare una diagnosi differenziale fra crisi epilettiche, PNES o altre manifestazioni parossistiche non epilettiche.

La storia clinica iniziava a 17 anni con una "convulsione" nel sonno. In seguito venivano descritti episodi di apparente non contatto e immobilità assoluta, della durata di 10-40 min, talora associati a "scosse" ai 4 arti di breve durata, che persistevano nonostante vari tentativi di politerapia.

Durante il monitoraggio video EEG prolungato sono stati registrati due episodi sovrapponibili, a detta dei familiari, a quelli comunemente presentati dal paziente: il paziente presentava per circa 40 minuti, nella fase florida degli episodi, immobilità assoluta, ipotonia, occhi chiusi, mancanza di risposta a qualunque stimolo e normale attività bioelettrica cerebrale. Tuttavia, verificando con video-EEG la modalità di ingresso negli episodi, si registrava una crisi a probabile origine temporale destra che era poi seguita senza soluzione di continuo dallo stato "catatonico".

Nel nostro caso lo stato "simil-catatonico", che rappresenta la sintomatologia predominante del paziente e responsabile di numerosi ricoveri d'urgenza, appare strettamente correlato ad una crisi focale temporale. La semeiologia di tale condizione ha comunque aspetti molto simili a una PNES e potrebbe essere etichettata come PNES "post-critica", complicando ulteriormente la nosografia dei rapporti fra crisi epilettiche e PNES.

L'interpretazione fisiopatologica della manifestazione appare comunque difficile: crisi prolungata senza evidenza di anomalie epilettiformi all'EEG di scalpo vs stato post-critico? catatonìa come fenomeno motorio "negativo" da coinvolgimento di aree motorie inibitorie vs PNES?

Epilessia mioclonica progressiva ad eziologia sconosciuta

L. Zummo², P. Costa³, F. Bisulli¹, L. Licchetta¹, B. Mostacci¹, L. Alvisi¹, M. Carrozzini³, P. Tinuper¹

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Bologna

² Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNec), Università di Palermo

³ S.C.O. di Neuropsichiatria infantile e Neurologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste

Descriviamo il caso di una piccola famiglia in cui madre e figlio presentano una forma di epilessia mioclonica progressiva ad eziologia sconosciuta.

La probanda di 35 anni è affetta da epilessia mioclonica fin dall'età di 15 anni, inizialmente ben controllata dalla terapia. Nel corso degli anni il quadro clinico è progressivamente peggiorato, associandosi episodi di brusca caduta a terra, riportando traumatismi senza perdita di coscienza. Gli episodi, che hanno una frequenza plurisettimanale, raramente "in grappoli", possono verificarsi sia a riposo che durante lo svolgimento di azioni o in seguito a stimoli rumorosi improvvisi. Dallo stesso periodo la paziente ha sviluppato marcata deflessione del tono dell'umore con tratti spiccatamente ansiosi. Al momento della nostra osservazione presentava disartria, nistagmo, ipotonia muscolare diffusa, dismetria e disdiadococinesia, mioclonie distali posturali, e parcellari, spontanee e riflesse, ai quattro arti, ed al capo. L'EEG intercritico mostrava anomalie epilettiformi generalizzate, La registrazione poligrafica e l'analisi del back-averaging hanno confermato l'origine corticale del mioclono, mentre lo studio dei potenziali evocati somatosensoriali ha escluso la presenza di potenziali giganti. La RMN encefalo ha confermato il coinvolgimento cerebellare con un quadro di atrofia comprendente anche gli emisferi cerebrali posteriormente. Il quadro clinico e neurofisiologico della paziente appare inquadrabile nell'ambito delle epilessie miocloniche progressive. Quali possibili cause sono state indagate: la malattia di Unverricht-Lundborg (gene della cistatina negativo); le forme mitocondriali attraverso la biopsia di muscolo e il test genetico per MERFF entrambi risultati negativi; le ceroidolipofuscinosi, mediante una biopsia di cute, risultata negativa; la malattia celiaca e forme più rare geneticamente determinate come la DPRLA. Sono state inoltre escluse sia la sindrome di Dravet, e di altre epilessie ereditarie con fenotipo variabile legate alla mutazione del gene SCN1A. Il figlio della probanda di 16 anni, nato da parto distocico, dall'età di 12 anni ha iniziato a presentare rare crisi generalizzate ben controllate da acido valproico. L'EEG eseguito in quella occasione, confermato anche nei controlli successivi mostrava una risposta fotoparossistica alla SLI. Successivamente il ragazzo non ha più presentato episodi maggiori, mentre sono comparse saltuarie mioclonie agli arti, non associate a perdita di coscienza. Più recentemente, in occasione di una autosospensione della terapia antiepilettica, lo stato generale del ragazzo è peggiorato con comparsa di un mioclono sia agli AASS che AAIL che parassita i movimenti tanto da rendere impossibile la deambulazione autonoma. L'EON mostrava parola "scandita", stazione a base allargata, mioclonie massive e segmentarie a riposo e d'azione che peggiorano durante la deambulazione, e dal punto di vista neuropsicologico una disabilità intellettiva lieve. Le indagini diagnostiche biomorali (Ac lattico e piruvico e il CGH array sono risultati negativi. L'EEG intercritico mostrava rare anomalie generalizzate associate a frequenti mioclonie. Lo studio dei PESS ha evidenziato delle risposte corticali giganti mentre la RMN encefalo un quadro degenerativo aspecifico (millimetrica areola gliotica, nella sostanza bianca periventricolare anteriore destra)

Proponiamo questi due casi per avere suggerimenti sulla possibile eziologia e su come proseguire l'iter diagnostico e terapeutico.



Un caso irrisolto di epilessia mioclonica progressiva

L. del Gaudio, A. Coppola, L. Santulli, S. Striano

Centro Epilessia, Università Federico II di Napoli

S.E. è un pz di 28 anni con crisi generalizzate esordite in sonno all'età di 8 anni. Da allora solo sporadiche crisi ma comparsa di intenso mioclono.

Visto per la prima volta a 24 anni l'esame neurologico evidenzia importante mioclono posturale e d'azione, atassia e disartria, ptosi bilaterale, dismetria delle saccadi, ipotonia diffusa, ipo-areflessia, dismetria alle prove cerebellari.

Tra le indagini effettuate una RM con importante atrofia cerebellare; svariati EEG con attività di fondo disorganizzata (non lenta) ed abbondante attività parossistica con punte, punte-onda e polipunte-onda diffuse.

Ulteriori approfondimenti effettuati: studio elettrofisiologico (VCM/VCS/SEP): nella norma; visita oculistica nella norma.

Agli esami ematochimici costante reperto di modesta poliglobulia (circa 6.000.000) con indici renali ai limiti alti e modesta iperuricemia.

Test NPS con deficit diffuso e relativo risparmio delle funzioni mnesiche.

ECO Addome: importante steatosi epatica

Nel corso degli anni la sintomatologia è restata sostanzialmente stabile ed ha praticato svariate indagini (tutte risultate negative) al fine di chiarire l'eziologia tra cui: curva lattato, CSTB, NEUI, tRNA lisina, chitotriosidasi, MERRF, SCARB2, CTSA: in corso.

Cioccolata “rinforzata” nella prevenzione di crisi epilettiche prolungate

H. Ausserer[#], F. Tezzon[#], L. Parmeggiani^{}, F. Brigo[#]*

[#] Divisione di Neurologia, Ospedale di Merano

^{} Servizio di Neuropsichiatria infantile e dell'adolescenza, Ospedale di Bolzano*

Riportiamo il caso di un paziente di 19 anni affetto da paralisi cerebrale infantile ed epilessia focale sintomatica a probabile genesi fronto-parietale sinistra. Il paziente è nato pretermine alla trentaduesima settimana da parto gemellare (l'altro gemello è deceduto) e ha presentato una sofferenza ipossico-ischemica al momento della nascita.

All'età di 12 anni il paziente ha cominciato a presentare crisi epilettiche focali motorie con clonie agli arti di destra e secondaria generalizzazione. È stata quindi iniziata una terapia con Carbamazepina con completo controllo delle crisi per 2 anni. Dopo una graduale riduzione della terapia fino alla completa sospensione, sono ricomparse all'età di 14 anni crisi focali motorie (clonie) e sensitive (parestesie) agli arti di destra. Nonostante la reintroduzione della Carbamazepina e la sua successiva sostituzione con Oxcarbazepina e poi Lacosamide non si è raggiunto, ad oggi, un completo controllo delle crisi.

Obiettivamente il paziente presenta un ritardo nello sviluppo neuromotorio, una tetraplegia con maggiore compromissione all'emisoma di destra e una difficoltà nel mantenere la posizione seduta senza sostegno. Il paziente presenta inoltre uno strabismo.

La RMN encefalo (aprile 2009) ha evidenziato un'importante atrofia sottocorticale secondaria a leucomalacia cistica periventricolare più estesa a sinistra, in particolare nella regione temporo-parietale. Una registrazione EEG prolungata in sonno (Holter-EEG) ha evidenziato la presenza di chiare anomalie a tipo polipunta sulle regioni fronto-parietali di sinistra.

La situazione clinica attuale è caratterizzata dalla persistenza di crisi epilettiche focali motorie (frequenza: 1/mese). Solitamente le crisi sono caratterizzate da isolate e violenti clonie a carico dell'emisoma di destra che gradualmente aumentano in intensità, frequenza, e durata (crisi prolungate della durata di 10-15 minuti).

La famiglia non vorrebbe seguire la proposta di un ulteriore cambiamento della terapia antiepilettica e preferisce adottare soluzioni alternative: alla comparsa delle prime clonie isolate all'emisoma destro, che preannunciano il verificarsi di un'imminente crisi violenta e prolungata, la madre del paziente gli somministra una cioccolata calda arricchita di cannabis (1mg, fiori in polvere). In almeno sette occasioni, l'assunzione di tale bevanda ha interrotto le clonie isolate, impedendo l'evoluzione in crisi epilettiche prolungate.

Ricerche precliniche hanno evidenziato come il cannabidiolo, il principale composto privo di azione psicotropa della Cannabis sativa, sia dotato di attività antiepilettica. Tale efficacia è stata riportata anche in alcuni case reports, e si sta prendendo in considerazione l'opportunità di condurre trial clinici randomizzati per valutare il ruolo dei fitocannabinoidi nel controllo di forme di epilessia farmaco-resistente (sindrome di Dravet e di Lennox-Gastaut). Ad oggi, non esistono segnalazioni relative all'efficacia della Cannabis sativa (somministrata per os e non per via inalatoria) nel controllo delle crisi epilettiche e nella prevenzione della comparsa di crisi prolungate.

Efficacia terapeutica della cannabis in un paziente con epilessia parziale farmacoresistente

A. Morano¹, P. Nencini², L. Antonilli², J. Fattouch¹, S. Casciato^{1,3}, M. Fanella¹, M. Albini¹, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹ Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico “Umberto I”, Roma

² Dipartimento di Farmacologia, Università “Sapienza”, Roma

³ Istituto “Neuromed” IRCCS, Pozzilli, Isernia

L'impiego della marijuana a scopo terapeutico è da tempo consolidato nell'ambito di numerose patologie neurologiche. Recenti evidenze suggeriscono un possibile ruolo di vari componenti della cannabis diversi dal Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) nel trattamento delle epilessie farmaco-resistenti, specie in pazienti affetti da encefalopatie epilettogene.

Riportiamo il caso di un paziente di 19 anni affetto da epilessia parziale farmacoresistente, sintomatica di una lesione a livello dell'ippocampo e dei nuclei della base di sinistra, di non univoca interpretazione (ischemica/infiammatoria). Dall'età di 6 anni il paziente avrebbe presentato disturbi del linguaggio e della deambulazione, seguiti dalla comparsa di crisi polimorfe ad elevata frequenza, con stati di male ricorrenti. Nel corso del tempo le crisi si sarebbero mostrate resistenti a molteplici associazioni terapeutiche, con progressivo peggioramento dei deficit neurologici focali e delle performance cognitive. Per tale ragione veniva eseguito dapprima impianto di stimolatore vagale, con beneficio transitorio, e successivamente due interventi di chirurgia dell'epilessia, senza sostanziale miglioramento delle crisi. Ulteriori tentativi terapeutici con cicli di steroidi ev non producevano alcun beneficio. Nel Marzo 2014 il paziente cominciava autonomamente assunzione continuativa di infusi contenenti estratti di cannabis, solo temporaneamente interrotta per sperimentare una formulazione commerciale di Cannabis Sativa a composizione nota. Da allora sono state effettuate periodiche analisi, qualitative e quantitative, sugli infusi impiegati, parallelamente a dosaggi dei livelli plasmatici di alcune componenti della cannabis, nello specifico Δ^9 -THC, Cannabidiolo (CBD) e Cannabidiverina (CBDV). Per valutare l'andamento delle crisi è stato richiesto ai familiari del paziente un attento report clinico, e sono stati effettuati video-EEG seriati.

Dopo l'inizio del trattamento con cannabis, i familiari del paziente hanno riferito una riduzione in numero ed intensità delle crisi epilettiche a semeiologia motoria e disfasica, che da pluriquotidiane sono divenute settimanali; contestualmente i tracciati EEG hanno mostrato una diminuzione delle anomalie epilettiformi. Tale miglioramento è risultato tuttavia di entità variabile, verosimilmente in relazione alle diverse concentrazioni dei differenti composti identificati, in particolare CBD e CBDV. Una chiara correlazione tra i livelli plasmatici di CBD, CBDV e THC non è al momento identificabile. L'assunzione della formulazione commerciale ad elevata percentuale di Δ^9 -THC (19%) a confronto con il CBD (inferiore all'1%) non ha al contrario determinato miglioramenti sostanziali del quadro elettro-clinico.

Questo caso risulta interessante poiché conferma le potenzialità terapeutiche di alcuni componenti della cannabis nel trattamento dell'epilessia, sebbene tali suggestioni debbano essere confermate da studi su popolazioni più ampie.

AULA MAGNA**16:30 – 18:45 Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine**Coordinatori: *S. Francione – F. Vigevano – F. Villani*

- 16:30 **Epilessia Parziale Continua in paziente con deficit del complesso Piruvato-deidrogenasi**
D. Caputo, A. Mingarelli, R. Solazzi, E. Piretti, T. Granata, N. Nardocci, B. Dalla Bernardina (Verona, Milano)
- 16:45 **Epilessia focale farmaco-resistente e mioclono corticale continuo: quale terapia?**
A. Gagliardi, G. Prato, M.M. Mancardi, F. Villani, D. Rossi Sebastiano, L. Canafoglia, M.G. Baglietto (Genova, Milano)
- 17:00 **Mioclonie linguali durante stato di male confusionale: implicazioni diagnostiche in un paziente con epilessia refrattaria**
G. Pustorino, E. Ferlazzo, S. Gasparini, V. Cianci, M.A. Latella, A. Prestandrea, F. Vazzana, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)
- 17:15 **Mioclono focale in un paziente adulto con malformazione corticale**
C. Petrelli, C. Fiori, G. Carlini, G. Jorio, S. Zagaglia, F. Girelli, F. Logullo, P. Di Bella, L. Provinciali (Ancona)
- 17:30 **Funzioni cognitive e BOLD: fMRI e neuropsicologia nell'evoluzione di un caso di epilessia focale atipica dell'infanzia**
M. Filippini, E. Caramaschi, A. Ruggieri, A.E. Vaudano, B. Pignatti, L. Lughetti, A. Boni, P. Bergonzini, A. Guerra, G. Gobbi, S. Meletti (Bologna, Modena)
- 17:45 **Epilessia familiare rolandica dovuta a mutazioni del gene GRIN2A: caratteristiche cliniche ed EEG-fMRI**
E. Piazza, A. Ruggieri, A.E. Vaudano, F. Brustia, P. Veggiotti, S. Meletti (Modena, Pavia)
- 18:00 **Assenze con automatismi gestuali complessi**
G. d'Orsi, M.G. Pascarella, T. Martino, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio (Foggia)
- 18:15 **Un decorso inusuale di un'encefalite limbica post-infettiva**
G. Furlanis, L. Stragapede, T. Cattaruzza, A. Bosco, F. Monti (Trieste)
- 18:30 **Un caso di encefalite limbica "complicato"**
S. Pradella, F. Pizzo, A. Barilaro, S. Matà, L. Massacesi, M. Paganini (Firenze)
- 18:45 Verifica dell'apprendimento con test ECM**

Epilessia Parziale Continua in paziente con deficit del complesso Piruvato-deidrogenasi

D. Caputo¹, A. Mingarelli¹, R. Solazzi¹, E. Piretti¹, T. Granata², N. Nardocci², B. Dalla Bernardina¹

¹ *UOC Neuropsichiatria Infantile. DAI Materno-Infantile, AOUI di Verona*

² *Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”, Milano*

Riportiamo il caso di un bambino con anamnesi familiare e personale negativa per eventi di rilievo che inizia a presentare all'età di 7 mesi episodi critici emiclonici di lunga durata in corso di febbre. Gli accertamenti clinico-strumentali effettuati all'esordio dell'epilessia (inclusi EEG ed RMN encefalo) risultano negativi. Lo sviluppo psicomotorio del bambino appare adeguato.

Dai 2 anni circa si osserva un progressivo intensificarsi delle crisi che risultano sempre facilitate dalla febbre e caratterizzate da mioclonie focali a carico di un arto superiore di durata prolungata, poco responsive alla somministrazione di BDZ e spesso interrotte solo con l'addormentamento. Le differenti terapie antiepilettiche (VPA, CLN, LEV) non hanno determinato la riduzione in frequenza degli episodi. Neurologicamente si evidenziano impaccio grossomotorio, andatura atassica, mioclonie distali erratiche, linguaggio disartrico e iperattività, con profilo cognitivo ai limiti inferiori di norma (QI 74). All'EEG si documenta un'attività lenta monomorfa a carico del vertice e della regione fronto-centrale bilateralmente.

L'analisi dei geni SLC2A1 e SCN1A risulta negativa.

Dai 3 anni circa, il bambino inizia inoltre a presentare episodi della durata di diverse ore e scarsamente responsivi alla terapia, caratterizzati da mioclonie ritmiche subcontinue a carico di un arto superiore o inferiore (con lato variabile) a coscienza preservata, non correlati a chiara attività parossistica all'EEG lo studio di back-averaging mette in evidenza un quadro di mioclono corticale. Sono stati inoltre effettuati PEV/ERG, BAEP, SEP risultati alterati.

A seguito delle indagini neurofisiologiche sono stati effettuati: dosaggio ematico di acido lattico e piruvico, biopsia di muscolo, dosaggio enzimi catena respiratoria mitocondriale su muscolo, analisi del DNA mitocondriale e dei geni nucleari POLG-1, PLA2G6 (negativi).

Le indagini neuroradiologiche hanno rivelato segni di modesta atrofia cerebellare prevalentemente emisferica. Il dosaggio dell'attività enzimatica su omogenato di muscolo ha permesso di documentare un deficit di PDH.

Vengono proposti alla discussione in particolare gli aspetti neurofisiologici del caso in quanto la semeiologia degli episodi parossistici, il loro andamento nel tempo e la peculiare apparente dissociazione elettroclinica, potrebbero risultare particolarmente suggestivi dal punto di vista diagnostico.



Epilessia focale farmacoresistente e mioclono corticale continuo: quale terapia?

A. Gagliardi¹, G. Prato¹, M.M. Mancardi¹, F. Villani², D. Rossi Sebastiano³, L. Canafoglia³, M.G. Baglietto¹

¹ Centro Epilessie Infantili, U.O. Neuropsichiatria Infantile IRCCS - Istituto Giannina Gaslini, Genova

² Centro per la chirurgia dell'Epilessia, U.O. Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale,

³ Neurofisiopatologia ed Epilettologia diagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Descriviamo il caso di una paziente ucraina di 19 anni con epilessia focale farmacoresistente, mioclonie corticali continue, ipostenia e ipotrofia muscolare progressiva all'emilato sinistro e deterioramento cognitivo. Esordio a 8 anni con stato soporoso di un mese circa, in seguito al quale compaiono episodi critici in sonno. Giunge in Italia a 14 anni, con crisi plurimensili secondariamente generalizzate, quadro neurologico di lieve emiparesi e rare mioclonie sn. All'età di 18 anni progressione della sintomatologia per peggioramento neurologico con ipostenia, ipotrofia, dismetria e mioclonie a carico dell'emilato sinistro. Negli ultimi mesi brusco peggioramento clinico per crisi pluriquotidiane, anche diurne, aggravamento dell'emiparesi e delle mioclonie. Nell'ipotesi di quadro encefalico infiammatorio, introdotta terapia steroidea con riduzione delle crisi. Al neuroimaging, infine, è stato posto il sospetto di estesa displasia corticale fronto-temporale destra. Sono stati utilizzati: video-EEG, poligrafia, SSEP AASS, MEG, neuroimaging, esami ematochimici e liquorali, test psicologici (Wisc-III solo performance per le difficoltà linguistiche).

Allo studio EEG con registrazione poligrafica registrate frequenti anomalie epilettiformi multifocali emisfero dx e scosse miocloniche spontanee irregolari con correlato EEG; alla MEG possibile localizzazione del generatore dell'attività epilettica intercritica nelle regioni perirolandiche dx, presenza di correlato magnetico in corrispondenza dell'area sensitivo motoria di mano e braccio per le mioclonie a riposo; al neuroimaging le circonvoluzioni rolandiche e perirolandiche di destra appaiono minimamente più rigonfie rispetto alle controlaterali, con blurring della sostanza bianca limitrofa. Le indagini neuropsicologiche hanno rivelato un peggioramento del QIP da 83 (2010) a 62 (2013). Tentativi terapeutici con VPA, CBZ, OXC, CLB, ZNS, ESL, LCM, Deltacortene, sono risultati inefficaci.

Attualmente la paziente assume

Deltacortene, ESL, LCM; persistono episodi critici plurimensili e mioclonie continue, in un contesto di deterioramento cognitivo e quadro EEG marcatamente compromesso. Si discutono l'eziologia del quadro clinico e le ipotesi terapeutiche.

Mioclonie linguali durante stato di male confusionale: implicazioni diagnostiche in un paziente con epilessia refrattaria

G. Pustorino^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, V. Cianci¹, M.A. Latella¹, A. Prestandrea¹, F. Vazzana¹, U. Aguglia^{1,2}

¹ Centro Regionale Epilessie, Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

² Università "Magna Græcia", Catanzaro

Solo raramente sono stati riportati in letteratura crisi epilettiche o stati di male con mioclonie della lingua. Descriviamo il caso di una paziente con neurofibromatosi di tipo 1 e stato di male confusionale con mioclonie linguali e periorali.

Donna di 44 anni affetta da neurofibromatosi di tipo 1. All'età di 8 anni intervento di derivazione ventricolo-peritoneale per idrocefalo tetraentricolare. Nella stessa epoca esordio di crisi epilettiche parziali, a frequenza mensile, resistenti a varie combinazioni di farmaci antiepilettici includenti carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale, clonazepam, topiramato. La paziente giungeva alla nostra osservazione per l'insorgenza subacuta di difficoltà all'eloquio, alla deambulazione, confusione, tendenza al sopore, disfagia. All'ingresso, l'esame obiettivo generale evidenziava plurimi neurofibromi e macchie caffè-latte. L'esame neurologico mostrava stato confusionale, tendenza al sopore, mioclonie dei muscoli periorali di minima entità. L'apertura della bocca permetteva di evidenziare chiare mioclonie della lingua. La presenza di tali manifestazioni suggeriva l'esecuzione in urgenza di una registrazione video-poligrafica, che documentava punte e polipunte-onda diffuse, ad andamento pseudoperiodico, a 1.5 Hz, associate a mioclonie dei muscoli genioglosso e peri-orali. Il quadro clinico-EEG si risolveva transitoriamente dopo bolo e.v. di midazolam. La RM encefalo mostrava una cavità post-operatoria a sede frontale destra e un glioma del nervo ottico di sinistra. Il giorno seguente la paziente presentava uno stato di male convulsivo che richiedeva trasferimento in rianimazione. Lo stato di male era controllato da infusione endovenosa continua di midazolam e la paziente veniva dimessa con fenobarbitale 200 mg/die e levetiracetam 2 gr/die in 27° giornata.

Le mioclonie della lingua sono manifestazioni rare in corso di stato di male e possono rimanere misconosciute. Nei pazienti con compromissione della coscienza di n.d.d. e disfagia, esse devono essere ricercate al fine di una tempestiva diagnosi.

Mioclono focale in un paziente adulto con malformazione corticale

C. Petrelli, C. Fiori, G. Carlini, G. Jorio, S. Zagaglia, F. Girelli, F. Logullo, P. Di Bella, L. Provinciali

Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti, Ancona

Il mioclono è una breve, involontaria ed improvvisa contrazione di un muscolo o di un gruppo muscolare. Sulla base dei dati clinici ed elettrofisiologici, può essere classificato come corticale, cortico-sottocorticale, sottocorticale, spinale e periferico (a distribuzione focale o segmentale). La tipologia più frequente è quello corticale (a distribuzione prevalentemente focale, distale), espressione dell'attività anormale di un focolo, sito nella corteccia sensitivo-motoria, dovuto a lesioni di diverse eziologie (neoplastiche, vascolari, infiammatorie, neurodegenerative, etc),

Presentiamo il caso di un uomo di 58 anni, che da alcuni mesi lamentava dolore e "rigidità" a carico della coscia sinistra con comparsa di movimenti involontari a carico dei muscoli glutei omolaterali, principalmente a riposo ed incrementati da stimoli emotivi. Il paziente aveva un'anamnesi fisiologica e remota negativa ad eccezione di episodi di lombalgie per cui si era sottoposto ad una pregressa RMN rachide con evidenza di una spondilodiscoartrosi lombare, senza compressione radicolare o midollare. L'esame obiettivo neurologico evidenziava la presenza di improvvise, rapide, involontarie ed aritmiche contrazioni muscolari dei muscoli glutei di sinistra, talvolta così intense da determinare l'estensione della coscia, a riposo e più raramente durante un movimento volontario, senza deficit sensitivo-motori associati.

Nel corso della degenza sono state eseguite varie indagini laboratoristico-strumentali: gli esami ematochimici di routine sono risultati nella norma. E' stata eseguita una video-EEG prolungata con canali elettromiografici sui muscoli glutei di sinistra, che registravano la comparsa improvvisa ed intermittente di un'attività muscolare di breve durata (al massimo circa 50-70 ms), senza un correlato EEG corrispondente; tuttavia l'EEG basale presentava un'attività theta temporo-occipitale destra con tendenza alla diffusione nelle omologhe regioni controlaterali. La RMN encefalo e del rachide documentava una polimicrogiria in sede frontale dx con presenza di piccolo irregolare nodulo eterotopico di sostanza grigia nel contesto della sostanza bianca frontale dx; inoltre erano presenti dismorfismo ed ipoplasia del corpo calloso a livello del terzo posteriore-splenio e del terzo anteriore prevalente a dx, assenza del setto pellucido con colonne del fornice ispessite e in stretto contatto cranialmente con il corpo calloso. Il quadro clinico e radiologico ci hanno indotto a concludere per un mioclono corticale e per tale motivo è stato introdotto trattamento anticomiziale con levetiracetam fino al dosaggio di 3000 mg/die, con completo beneficio clinico dopo circa due mesi dal ricovero. Recentemente il paziente è stato rivalutato e l'esame obiettivo ha mostrato la presenza di sporadiche contrazioni muscolari a carico sempre dei muscoli glutei di sinistra, per tale motivo è stata introdotta in add-on carbamazepina fino a 400 mg/die.

Il mioclono focale quale espressione di una malformazione corticale rappresenta una condizione rara; di solito le malformazioni corticali si manifestano in età adolescenziale con un'epilessia farmaco-resistente, talvolta ritardo psicomotorio e deficit neurologici focali. Nel caso suddetto, la peculiarità di presentazione è data dall'età di esordio (adulta) e dalla forma clinica di epilessia (mioclono focale, farmaco-responsivo).

Funzioni cognitive e BOLD: fMRI e neuropsicologia nell'evoluzione di un caso di epilessia focale atipica dell'infanzia

M. Filippini¹, E. Caramaschi², A. Ruggieri³, A.E. Vaudano³, B. Pignatti, L. Lughetti², A. Boni¹, P. Bergonzini⁴, A. Guerra⁴, G. Gobbi¹, S. Meletti³

¹UOC NPI IRCCS Ospedale Bellaria, Bologna

²Scuola di Specialità di Pediatria Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

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

⁴UO Pediatria Azienda O. Policlinico di Modena

Le epilessie idiopatiche focali dell'infanzia racchiudono un ampio spettro di fenotipi che vanno dall'epilessia benigna idiopatica a forme più severe associate in alcuni casi a un quadro EEG di punta onda continua in sonno (POCS). Queste sindromi si associano a molteplici disturbi neuropsicologici, che possono essere transitori, o persistenti nonostante il controllo delle crisi e la normalizzazione dell'EEG. Sono ancora ridotte le evidenze relative ai meccanismi patogenetici sottostanti.

Presentiamo i dati clinici, neuropsicologici, e di coregistrazione EEG-fMRI ottenuti a distanza di 12 mesi in una bambina affetta da una forma atipica di epilessia focale idiopatica.

BM esordisce a 5 anni e mezzo con una epilessia focale, focus EEG temporo occipitale, RMN encefalo negativa, nel contesto di un normale sviluppo psicomotorio. A 16 mesi dalla diagnosi (7 anni), nonostante il controllo delle crisi, l'EEG del sonno notturno mostra un pattern di POCS. La valutazione neuropsicologica in questa fase documenta una deflessione del Quoziente Intellettivo, un deficit attentivo e della memoria (in particolare della memoria non verbale). Al successivo follow-up (12 mesi) all'età di 8 anni, l'EEG mostra la persistenza di anomalie temporo-occipitali in assenza di POCS (e in assenza di crisi). La valutazione neuropsicologica relativa, documenta un miglioramento globale delle prestazioni cognitive con l'eccezione della memoria.

BM ha eseguito due coregistrazioni EEG-fMRI, la prima nel periodo caratterizzato da POCS la seconda in corrispondenza dell'ultima valutazione cognitiva. Entrambe le registrazioni sono state eseguite durante veglia rilassata, durata di 30 minuti. Il primo studio EEG-fMRI ha documentato incrementi del segnale BOLD relativi alle anomalie intercritiche (IED) (1439 IED sinistre e 1027 IED destre) localizzati a livello della corteccia temporo-occipitale, temporo-mesiale, motoria e premotoria bilateralmente.

Il secondo studio EEG-fMRI ha mostrato modificazioni emodinamiche (119 IED sinistre; 280 IED destre) in un network coinvolgente la corteccia temporo-occipitale bilaterale e la corteccia peri-opercolare. Confrontato con l'esame precedente, risulta comune ad entrambi l'interessamento delle strutture temporo-mesiali (regione ippocampale posteriore) e parzialmente delle aree temporo-occipitali (più limitato in estensione spaziale nel secondo esame), mentre è assente l'interessamento motorio e pre-motorio.

I pattern di segnale BOLD correlati alle anomalie "intercritiche" possano fornire informazioni utili per interpretare i deficit cognitivi dei pazienti. Nel caso specifico è interessante notare come la persistenza di un disturbo mnesico potrebbe essere in relazione al coinvolgimento delle strutture ippocampali nel network epilettogeno in entrambi gli esami. Al contrario il risparmio di network motori – premotori nel follow-up a 12 mesi potrebbe correlare con il miglioramento attentivo e cognitivo globale della paziente.



Epilessia familiare rolandica dovuta a mutazioni del gene GRIN2A: caratteristiche cliniche ed EEG-fMRI

E. Piazza², A. Ruggieri¹, A.E. Vaudano¹, F. Brustia², P. Veggiotti², S. Meletti¹

¹ *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metabolismo e Neuroscienze. Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

² *Istituto neurologico "C. Mondino" (IRCCS), Pavia*

L'epilessia benigna dell'infanzia con punte centrotemporali (BRE) è una forma di epilessia focale idiopatica caratterizzata da 1. distintivi parossismi EEG intercritici coinvolgenti le regioni rolandiche, 2. insorgenza età-dipendente e 3. decorso benigno.

Recenti studi hanno dimostrato un legame tra mutazioni GRIN2A e disturbi dello spettro epilessia – afasia, portando all'ipotesi che GRIN2A dovrebbe ora essere considerato un link genetico cruciale tra diversi disturbi epilettici e linguaggio dello stesso continuum: dall'epilessia rolandica, nella variante atipica, ai più gravi LKS e CSWSS.

Riportiamo le caratteristiche fenotipiche e genetiche di una famiglia multi-generazionale con i tipici segni clinici e neurofisiologici di BRE, ma con la presenza di uno sviluppo cognitivo borderline e/o di deficit di apprendimento. I generatori cerebrali delle anomalie intercritiche sono stati investigati mediante uno studio di co-registrazione EEG-fMRI.

Lo studio genetico mediante tecnica di Next Generation Sequencing (NGS) ha identificato mutazioni missense del gene *GRIN2A* (p.Asp7765Tyr) nel probando, nella madre e nella zia materna, le quali hanno presentato in età infantile rispettivamente una epilessia rolandica tipica e atipica; ma non nei soggetti sani della famiglia.

La co-registrazione EEG-fMRI nel probando ha evidenziato modificazioni emodinamiche sulla corteccia sensitivo-motoria bilaterale relative alle punte centro-temporali registrate all'interno dello scanner.

La mutazione del gene *GRIN2A* potrebbe avere un effetto patogeno nel determinare l'epilessia osservata in questa famiglia. Il pattern BOLD suggerisce un'ipereccitabilità focale della corteccia rolandica bilaterale, analogamente a quello osservato nelle forme sporadiche e tipiche di BRE. Una ricerca di mutazioni del gene *GRIN2A* deve essere sospettata in quegli individui con un'evoluzione atipica (sviluppo cognitivo borderline o di deficit di apprendimento) di epilessia rolandica benigna.

Assenze con automatismi gestuali complessi

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

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

Due distinte pazienti giunte al nostro centro per una valutazione pre-chirurgica dell'epilessia e con una diagnosi d'ingresso di epilessia focale farmaco-resistente criptogenica.

Paziente di sesso femminile, di anni 24, con anamnesi pregressa muta. Dall'età di 21 anni, comparsa di episodi parossistici caratterizzati da arresto psico-motorio, talora associato ad automatismi gestuali bilaterali, con una frequenza critica pluri-settimanale e mancata risposta ad alcuni tentativi terapeutici (PB, OXC), in terapia con CBZ RM 600 mg/die (D.P.: 8,9 mg/dl). Precedenti EEG in veglia e RMN encefalo refertati nella norma.

Paziente di sesso femminile, di 16 anni, con anamnesi pregressa negativa. Dall'età di 12 anni, insorgenza di episodi parossistici caratterizzati da arresto dell'attività in corso, automatismi oro-alimentari e gestuali bilaterali, a cadenza pluri-mensile, con scarsa risposta a diversi tentativi terapeutici (OXC, LEV, TPM) e in terapia con CBZ RM 1000 mg/die (D.P.: 7,7 mg/dl). Precedenti EEG in veglia avevano documentato “*anomalie lente diffuse*”, mentre la RMN encefalo aveva mostrato “*sfumati segni di atrofia temporale sinistra*”.

Le due pazienti sono state sottoposte a monitoraggi Video-EEG/poligrafici prolungati, in veglia e sonno dopo privazione ipnica, che hanno documentato *bouffées* brevi e prolungate di anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato, accentuate dalla prova dell'iperventilazione e da oscillazioni del livello di vigilanza. Da un punto di vista clinico, in concomitanza delle scariche di anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato di più lunga durata (anche di 30 secondi) e durante le prove di attivazione (iperpnea e prova di Mingazzini agli arti superiori), le pazienti presentavano rottura del contatto, incostanti automatismi di masticazione e deglutizione, e stereotipati automatismi gestuali bilaterali semplici e, soprattutto, complessi (frugarsi nelle tasche, stropicciarsi gli occhi, allungarsi le maniche di una maglia). Dopo graduale sospensione della CBZ e introduzione di LEV (sino a 1000 mg/die), netto miglioramento del quadro elettro-clinico.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- l'inquadramento diagnostico (epilessia generalizzata idiopatica versus epilessia focale farmaco-resistente criptogenica); 2- la semeiologia stereotipata e le implicazioni fisiopatologiche inerenti il pattern di attivazione degli automatismi; 3- Il ruolo della terapia farmacologica nella comparsa degli episodi critici.

Un decorso inusuale di un'encefalite limbica post-infettiva

G. Furlanis, L. Stragapede, T. Cattaruzza, A. Bosco, F. Monti

U.O.C di Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Trieste

L'encefalite limbica è una sindrome caratterizzata clinicamente da un'esordio subacuto con disturbi mnemonici, crisi epilettiche, disturbi comportamentali e psichiatrici. A ciò si associa frequentemente un'attività lenta od irritativa, focale o generalizzata. Infine si possono riscontrare segni tipici alla RMN cerebrale. E' pertanto una delle cause potenzialmente trattabili efficacemente di epilessia sintomatica. Si presenta, con tale descrizione, il caso di un uomo, nato nel 1976, con anamnesi fisiologica, familiare e patologica remota priva di elementi degni di nota.

Il paziente si è recato nel pronto soccorso del nostro nosocomio nell'aprile 2013 accusando astenia, febbre, tosse, cefalea, rallentamento cognitivo ed agitazione psico-motoria. Sospettendo un processo infettivo/infiammatorio a carico del sistema nervoso centrale, è stato sottoposto a rachicentesi, che evidenziava iperproteorachia. Durante la stessa giornata il paziente veniva colpito da una prima crisi epilettica generalizzata tonico-clonica. Diversi EEG evidenziavano segni di marcata sofferenza encefalica diffusa con aspetti epilettiformi, per lo più localizzati in sede temporale destra. Una successiva RM encefalo documentava, in sede limbica bilaterale, alterazioni suggestive di un'encefalite limbica. Il trattamento veniva pertanto impostato con ciclo di Immunoglobuline e successive megadosi di Metilprednisolone. Persisteva, però, uno stato di agitazione psicomotoria, trattata con sedativi ad alto dosaggio, con successiva ottimizzazione della terapia antipsicotica su indicazione psichiatrica. Durante l'approfondimento eziologico risultava negativa la ricerca diretta e indiretta di microrganismi su liquor, sangue e in altri campioni biologici. Gli anticorpi anti onconeurali erano nella norma, così come i markers tumorali. Veniva inoltre sottoposto a TC PET total body ed ecografia testicolare, risultate nella norma. Al momento della dimissione la sintomatologia era migliorata: il paziente era vigile, collaborante, discretamente orientato, a tratti moriativo e lievemente disinibito. Veniva posto in terapia con Fenobarbitale, Lacosamide e Levetiracetam, Olanzapina, Delorazepam e Metilprednisolone.

Nei mesi successivi si è assistito ad un graduale miglioramento della sintomatologia e delle crisi epilettiche, pertanto la terapia psichiatrica, antiepilettica e antiedemigena venivano gradualmente ridotte.

Nell'agosto 2014 il paziente giungeva però nuovamente in pronto soccorso per uno stato di agitazione psicomotoria con franchi fenomeni dispercettivi ed aggressività verso terzi. Tale fenomenologia sembrava da riferirsi a una mancata aderenza alla terapia antiepilettica. Venivano perciò richiesti una RMN cerebrale di controllo e l'esame del liquor, i quali non mostravano segni di ripresa di malattia. Trasferito in Clinica Neurologica, nei primi giorni emergevano saltuari e transitori spunti allucinatori non agitanti, seguiti dopo qualche giorno da un violento stato di agitazione psicomotoria con aggressività fisica e verbale, che hanno reso necessario una sedazione profonda in ambito intensivistico. Modulata la terapia antipsicotica, ha presentato ulteriori episodi di agitazione psicomotoria e crisi epilettiche generalizzate. Veniva quindi sottoposto a terapia ex-juvantibus con megadosi di Metilprednisolone, plasmaferesi e azatioprina, e modulazione della terapia antiepilettica senza modificazione sostanziale del quadro clinico.

Il caso presentato mostra un'evoluzione anomala del quadro cognitivo-comportamentale che meriterebbe un'attenta discussione riguardante l'eziologia, gli aspetti patogenetici e diagnostici di tale sindrome, giungendo a dibattere sull'importanza di un trattamento antiepilettico e immunomodulante diversamente aggressivo, essendo le opzioni terapeutiche largamente dipendenti dalla causa sottostante tale sindrome.



Un caso di encefalite limbica “complicato”

S. Pradella¹, F. Pizzo¹, A. Barilaro¹, S. Matà², L. Massacesi¹, M. Paganini¹

¹CdRR Epilessie, Neurologia II, ²Neurologia I, AOU Careggi, Firenze

La diagnosi eziologica delle sindromi epilettiche è fondamentale per chiarire quali siano i meccanismi della malattia e valutarne il trattamento. Di recente sono state incluse nella classificazione ILAE delle epilessia le forme autoimmuni, rispondenti a terapia immunomodulante, associate frequentemente a riscontro a livello sierico e/o liquorale di anticorpi (Abs) diretti alternativamente contro antigeni neuronali di superficie o intracellulari (Graus et al., 2010). La casistica limitata di queste forme, non ha ancora sedimentato linee guida condivise sul trattamento.

C., uomo di anni 60, con familiarità per patologia psichiatrica, fumatore, iperteso, viene ricoverato per LTVEM nel marzo 2014. In precedenza degente presso altra Neurologia per comparsa, da dicembre 2013, di episodi caratterizzati da: 1- brivido intenso, della durata di alcuni minuti, non accompagnati da rialzo febbrile, in assenza di alterazioni dello stato di coscienza; 2- episodi di “arresto”, nel corso dei quali il paziente interrompe l’attività in corso, appare perplesso, compie alcuni movimenti afinalistici di tipo automatico, 3- episodi di distacco dall’ambiente e perdita del contatto della durata di alcuni minuti; - 4 episodi pantoclastici, della durata di diversi minuti con comportamenti inappropriati ed eteroaggressività. In tutti i casi il paziente non conserva memoria dell’accaduto. Ad un EEG effettuato in pronto soccorso riscontro elettroclinico di crisi epilettica temporale sinistra. In seguito al persistere degli episodi, malgrado introduzione di terapia antiepilettica adeguata, dopo breve ricovero in Psichiatria, il paziente viene sottoposto a LTVEM, durante la quale ha presentato numerosi episodi, alcuni dei quali mostravano all’EEG ricorrenti scariche di onde puntute di ampio voltaggio a circa 1,5-2 Hz in regione fronto-basale sinistra, con scarsa tendenza alla diffusione, compatibili con attivazione di focolaio epilettogeno. Mentre la RM encefalo con mdc è risultata nella norma, la PET cerebrale con FDG ha evidenziato intenso ipermetabolismo temporo-mesiale sinistro localizzabile all’ amigdala. Riscontro di positività per Abs anti-CASPR2 di tipo IgG sierici. Esclusa la presenza di tumore occulto, il paziente, ha intrapreso ciclo di plasmateresi con beneficio nel giugno 2014.

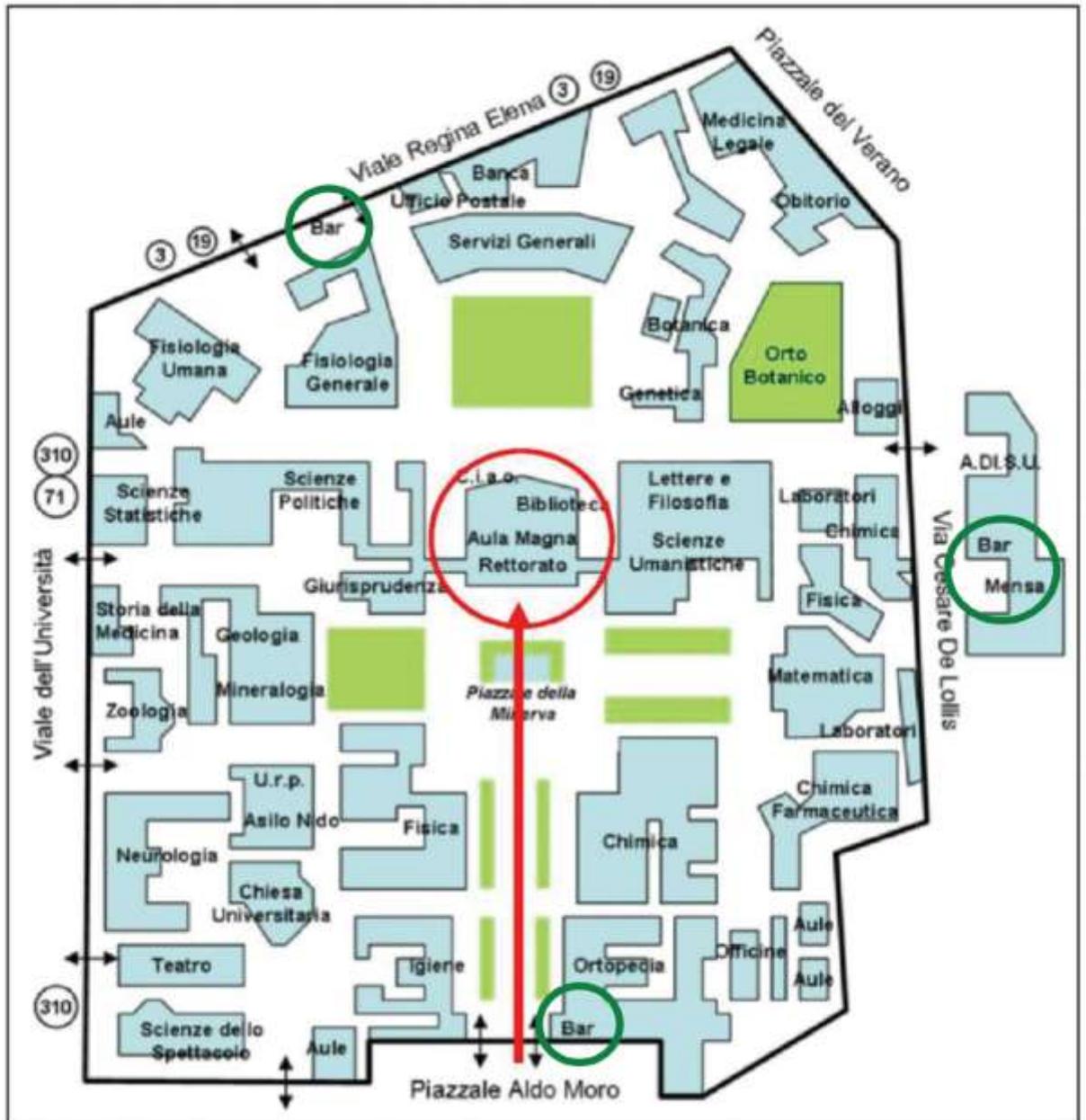
Ad ottobre 2014, in persistenza di crisi pluriquotidiane, è stata somministrato anticorpo monoclonale anti CD20 (Rituximab) in due somministrazioni a 2 settimane. La seconda somministrazione è stata procrastinata, per la comparsa di orchite epididimite, al 16.11.2014. Tre giorni dopo iniziate debolezza ed ipoestesia agli arti inferiori, rapidamente ingravescenti. Un elettromiografia in urgenza ha confermato il sospetto diagnostico di polineuroradiculonevrite sensitivo-mortoria ad esordio acuto, per cui è stato predisposto trattamento con immunoglobuline ev con completa risoluzione.

Presentiamo il caso alla vostra attenzione sia per le difficoltà diagnostiche che hanno portato ad una terapia dopo un lungo percorso di ricovero, sia per le difficoltà terapeutiche. Se la poliradiculonevrite sia stata causata dal pregresso evento infettivo, dalla terapia con anticorpo monoclonale o dallo stesso anticorpo che ha portato ad encefalite limbica non appare chiaro, come non risulta chiaro, viste le casistiche limitate quale possa essere la terapia “ottimale” di questa forma di encefalite.

Bibliografia

Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. J Neurol. 2010 Apr


Policentrico



Con il contributo non condizionato di

