

Riunione Policentrica in Epilettologia

Roma, 23-24 gennaio 2020

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



**PROGRAMMA SCIENTIFICO
LIBRO DEGLI ABSTRACT**

Consiglio Direttivo LICE 2017-2020

Presidente
Oriano Mecarelli

Vice Presidente
Laura Tassi

Past President
Giuseppe Capovilla

Segretario
Carlo Andrea Galimberti

Tesoriere
Angela La Neve

Consiglieri
Vincenzo Belcastro
Francesca Bisulli
Giuseppe d'Orsi
Monica Lodi
Stefano Meletti
Nicola Specchio
Pasquale Striano

Comitato Scientifico Policentrico 2020

Carmen Barba
Francesca Beccaria
Francesca Bisulli
Giuseppe Didato
Giuseppe d'Orsi
Angelo Labate
Monica Lodi
Carla Marini
Oriano Mecarelli
Stefano Meletti
Nicola Specchio
Pasquale Striano
Laura Tassi
Marina Trivisano
Aglaia Vignoli

Organizzatore Locale

Oriano Mecarelli

Dipartimento di Neuroscienze Umane - Sapienza Università di Roma

Sede

Aula Magna del Rettorato - Sapienza Università di Roma

Piazzale Aldo Moro, 1 - **L'accesso dal Piazzale della Minerva è interdetto**
Utilizzare l'ingresso in Viale Regina Elena, 334 (ingresso C.I.A.O.)

Obiettivo Formativo

Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

ECM

PTS - Provider n.1293 - ha provveduto all'accreditamento dell'evento no. 281358 per un massimo di 400 discenti con 3,6 crediti formativi per le seguenti categorie professionali:

Medico Chirurgo: Neurologia, Neuropsichiatria Infantile, Neurofisiopatologia, Neurochirurgia, Neuroradiologia, Pediatria, Pediatria (Pediatri di libera scelta)
Tecnico di Neurofisiopatologia; Psicologo, Veterinario

Al fine di ottenere i crediti ECM il partecipante dovrà:

* ritirare e compilare, in ogni sua parte, la scheda anagrafica (schede riconsegnate incomplete non verranno prese in considerazione ai fini dell'ottenimento dei crediti) e il modulo di valutazione dell'evento

* riconsegnare le schede, debitamente compilate, al termine dell'evento formativo

* garantire il 90% della propria presenza in aula (sarà previsto un sistema di rilevamento delle presenze)

Al termine dell'evento, una volta verificata la frequenza effettiva alle sessioni scientifiche e la corretta compilazione della documentazione sopra indicata, i discenti aventi diritto ai crediti riceveranno entro 90 giorni dal termine dell'evento il certificato con l'indicazione dei crediti assegnati.

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/poli2020

segreteria.lice@ptsroma.it



Giovedì 23 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

Riunione Commissione Genetica

Moderatori: *A. Bianchi (Arezzo), P. Striano (Genova)*

10:00 – 11:30 Discussione sul fenotipo

Encefalopatia epilettica e mutazione de novo in KCNQ2: 29 anni di storia

M. Mastrangelo (Roma)

Encefalopatia epilettica a esordio neonatale e mutazione in PACS2

G. Terrone (Napoli)

Epilessia in sindrome KBG

M. Viri (Novara)

Encefalopatia epilettica e di sviluppo e mutazione in ARV1

T. Lo Barco (Verona)

Epilessia e disordine del movimento in mutazione de novo in DEAF1

I. Bagnasco (Torino)

Epilessia focale in Sindrome di Keppen-Lubinsky

A. Cossu (Verona)

11:30 – 13:00 Studi Collaborativi

Aggiornamenti e nuove proposte

Registro e biobanca in pazienti con varianti KCNQ2/3

M. Tagliatela (Napoli)

FAME

A. Coppola, L. Veneziano (Napoli, Roma)

Epilessie Miocloniche Progressive

L. Canafoglia, S. Franceschetti (Milano)

Studio storia naturale della Malattia di Lafora

R. Michelucci (Bologna)

Epilessie Temporali

C. Nobile, R. Michelucci (Padova, Bologna)

Epilessie Focali (mTOR pathway)

L. Licchetta, T. Pippucci (Bologna)

Correlazione genotipo-fenotipo nella sindrome di Pallister-Killian

E. Ricci (Bologna)

Correlazione genotipo-fenotipo nell'aploinsufficienza di MEF2C

F. Raviglione (Rho)

13:00 – 14:00 Pausa pranzo



Encefalopatia epilettica correlata al gene KCNQ2: outcome a lungo termine in una paziente con 29 anni di follow-up

M. Mastrangelo, F. Manti, M.T. Giannini, M. Brinciotti, V. Leuzzi

UO di Neuropsichiatria Infantile/Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Lo spettro clinico di epilessie correlate al gene KCNQ2 varia dalle BFNE a quadri di encefalopatia epilettica severa ad esordio precoce con scarsi dati disponibili sull'outcome a lungo termine di quest'ultima condizione.

Paziente di 29 anni con crisi cloniche diffuse pluriquotidiane esordite a 2 giorni di vita associate a cianosi e discretamente controllate dall'associazione fenitoina+fenobarbitale. Ritardo di globale di sviluppo con fenotipo Rett-like e tetraparesi spastico-distonica evidenziato sin dai primi mesi di vita. Recrudescenza delle crisi (prevalentemente tonico-cloniche generalizzate) dall'età di 7 anni controllata dall'associazione fenobarbital (poi sostituite dall'acido valproico) + lamotrigina + lorazepam. Crisi simili ma meno frequenti e meno severe in età adulta (1 episodio ogni 2-3 mesi). Diagnosi genetico-molecolare tramite pannello NGS per epilessie posta all'età di 28 anni (mutazione de novo del gene KCNQ2: c.629G>C/p. (Arg210Pro))

Esame Neurologico: Tetraparesi spastico-distonica. Strabismo convergente occhio destro.

Esami Neurofisiologici: EEG: Punte e polipunte onda diffuse e onde lente in sede prevalentemente temporale con poche variazioni nei diversi age-ranges. PEV: nella norma

Neuroimmagini: Atrofia Corticale severa nella regione frontale ed insulare

Attualmente crisi ben controllate con l'associazione acido valproico + lamotrigina + lorazepam

La storia clinica della paziente descritta evidenzia come l'encefalopatia epilettica associata al gene KCNQ2 probabilmente tenda ad evolvere, al netto del ruolo svolto dalla terapia farmacologica, una netta attenuazione della severità clinica dell'epilessia al di fuori dell'età neonatale infantile. Il grave ritardo globale di sviluppo con tratti autistici rappresenta un'altra componente costante dello spettro fenotipico

Bibliografia

1. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, Cilio MR. *KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. Neurology. 2014 Jan 28;82(4):368-70.*
2. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, Podesta B, Thibert RL, Shapiro KA, Guerrini R, Scheffer IE, Marini C, Cilio MR. *Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. Epilepsia. 2015 May;56(5):685-91.*



Encefalopatia epilettica e di sviluppo con crisi a esordio neonatale secondaria a mutazione del gene PACS2

G. Terrone¹, F. Marchese², M.S. Vari², E. Gennaro³, A. Romano¹, E. Del Giudice¹, P. Striano²

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

² Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica, scienze materno-infantili (DINOMGI), Istituto "G. Gaslini", Università di Genova

³ Laboratorio Genetica Umana, Istituto "G. Gaslini", Università di Genova

Il gene PACS2 è stato recentemente descritto come responsabile di un'encefalopatia epilettica e di sviluppo con crisi ad esordio neonatale.^{1,2} Oltre che dall'epilessia, il fenotipo è caratterizzato da ritardo globale dello sviluppo, autismo, disgenesia cerebellare e dismorfismi facciali.

Paziente di sesso femminile di 2 anni d'età con insorgenza di convulsioni a 48 ore di vita, caratterizzate da ipertono flessorio degli arti superiori, sintomi vegetativi (iperemia al volto, pallore periorale) e fissità dello sguardo, della durata di pochi secondi. Avviata terapia con fenobarbitale e levetiracetam. A 3 mesi nuovo cluster di crisi a carattere subentrante (15/die) caratterizzate da fissità dello sguardo, ipertono generalizzato, flushing al volto e pallore periorale.

Esame Neurologico: ritardo globale dello sviluppo, con ipotonia e assenza di linguaggio espressivo.

Esami Neurofisiologici: Video-EEG: attività di fondo caratterizzata da ritmi theta-delta prevalenti sulle regioni posteriori con onde aguzze sulle regioni centrali dell'emisfero sinistro e posteriori dell'emisfero controlaterale. Registrati episodi critici caratterizzati da onset focale con anomalie epilettiformi sulle regioni centro-temporali di destra con rapida generalizzazione. ABR e PEV: nella norma

Neuroimmagini: La RM-encefalo effettuata a 26 giorni di vita mostrava irregolarità del pattern di foliazione di entrambi gli emisferi cerebellari, con aspetto displasico. Incompleta rotazione ippocampale bilateralmente.

Completo controllo clinico in biterapia con carbamazepina (160 mg/die) e levetiracetam (300 mg/die)

La paziente presenta una mutazione de novo in eterozigosi del gene PACS2 (c.625G>A). Si segnala la rapida risposta alla terapia con sodio-bloccante e il miglioramento del fenotipo epilettico con l'età.

Bibliografia

1. Olson HE, Jean-Marçais N, Yang E, et al. A Recurrent De Novo PACS2 Heterozygous Missense Variant Causes Neonatal-Onset Developmental Epileptic Encephalopathy, Facial Dysmorphism, and Cerebellar Dysgenesis. *Am J Hum Genet.* 2018 May 3;102(5):995-1007.
2. Dentici ML, Barresi S, Niceta M, et al. Expanding the clinical spectrum associated with PACS2 mutations. *Clin Genet.* 2019 Apr;95(4):525-531.

Epilessia in sindrome KBG: presentazione di un caso clinico

M. Viri¹, A. Papa¹, S. Monticone², C. Peruzzi³, F. Brustia¹, R. Pomella¹

¹ SCDO Neuropsichiatria Infantile - AOU Maggiore della Carità, Novara

² SCU Pediatria – AOU Maggiore della Carità, Novara

³ SC NPI – ASL Novara

La sindrome KBG è una rara condizione clinica: attualmente sono descritti poco più di 100 casi. Tra le caratteristiche principali vi sono la macrodontia, note dismorfiche craniofacciali, bassa statura, anomalie costovertebrali, ritardo dello sviluppo, disturbi del comportamento, disabilità intellettiva e anomalie EEG con e senza crisi epilettiche (1). Negli individui affetti sono state individuate mutazioni patogenetiche di ANKRD11 o delezioni di 16q24.3 che includono ANKRD11 (2).

Maschio, nato prematuro, tratti del volto grossolani, bassa statura, scoliosi destroconvessa e iperlordosi, disabilità intellettiva (QI 51). All'età di 11 anni esordio di crisi focali con secondaria generalizzazione in veglia e sonno, controllate dopo un anno con Valproato e Lamotrigina; attualmente seizures-free. Il sequenziamento NGS ha individuato una mutazione frameshift in eterozigosi nell'esone 9 del gene ANKRD11 de novo.

Esame Neurologico: impaccio motorio e modesta disprassia orobuccale.

Esami Neurofisiologici: EEG intercritici con anomalie di punta onda focali e generalizzate in veglia e sonno

Neuroimmagini: RMN encefalo: alterazioni iperintense in T2-FLAIR a carico della sostanza bianca periventricolare e paratrigonale bilateralmente.

Le anomalie EEG, con o senza crisi cliniche, sono riportate nel 50% circa dei pazienti con sindrome KBG (3). L'età di insorgenza delle crisi è variabile; sono riportate crisi focali e generalizzate. Il trattamento farmacologico è generalmente efficace ed è relativamente frequente la remissione dopo l'adolescenza (4). Il caso presentato mostra una semiologia elettroclinica ed un outcome favorevole della epilessia come riportato in letteratura, sottolineando la prevalente buona prognosi della epilessia in questa sindrome.

Bibliografia

1. Morel Swals D, Foster J 2nd, Tekin M. KBG syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Dec 19;12(1).
2. Scarano E et al. Novel Mutations and Unreported Clinical Features in KBG Syndrome. *Mol Syndromol.* 2019 May;10(3):130-138.
3. Low K et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov; 170(11): 2835–2846
4. Lo-Castro A et al. Neurobehavioral phenotype observed in KBG syndrome caused by ANKRD11 mutations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B:17–23



Encefalopatia epilettica e di sviluppo e mutazione in ARV1

T. Lo Barco^{1,2}, R. Opri¹, J. Proietti¹, E. Santangelo¹, G. Rizzi¹, E. Castino¹, M. Marangone¹, E. Parrini³, B. Dalla Bernardina⁴, F. Darra¹

¹U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona

²Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia

³Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero Universitaria “A. Meyer”, Firenze

⁴Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

Riportiamo lo studio elettroclinico longitudinale di 2 sorelle affette da Developmental and Epileptic Encephalopathy (DEE) correlata a mutazione del gene ARV1, il cui deficit è noto implicare compromissione della crescita cellulare, della sintesi e trafficking dei lipidi, difetto di autofagia. Entrambe nate da gravidanza e parto fisiologici, a partire dal 3° e 4° mese mostrano una chiara compromissione dello sviluppo con severa ipotonia assiale, mancato controllo del capo, motricità globale povera con marcata componente distonico-discinetica, scarso inseguimento visivo. A partire dall'8° mese esordio di un quadro di epilessia con crisi focali migranti con manifestazioni vegetative, brevi, in cluster, seguita, dall'età di 12 e 14 mesi, dalla comparsa di uno Stato Mioclonico refrattario, che recede in un caso a 2 anni 9 mesi a seguito di dieta chetogenica e nell'altro a 4, contestualmente ad una netta diminuzione delle crisi focali. Entrambe decedono a seguito di complicanze broncopulmonari, a 4 e 10 anni. Gli approfondimenti diagnostici metabolici sono negativi; le RM eseguite in entrambe non documentano alterazioni specifiche. L'esame autoptico nella prima documenta alterazioni strutturali di verosimile natura malformativa con sclerosi ammonica destra ed ipoplasia callosale. L'analisi genetica mediante NGS documenta in una sorella una mutazione in eterozigosi composita del gene ARV1. Il contributo, oltre a confermare come mutazioni del gene ARV1 possano determinare una DEE a trasmissione autosomica recessiva, ne documenta per la prima volta il peculiare quadro elettroclinico che la caratterizza (esordio evocante un'epilessia con crisi focali migranti, evolvente verso un quadro di stato di male mioclonico).

Bibliografia

1. Palmer EE, Jarrett KE, Sachdev RK, Al Zahrani F, Hashem MO, Ibrahim N, Sampaio H, Kandula T, Macintosh R, Gupta R, Conlon DM, Billheimer JT, Rader DJ, Fumato K, Walkey CJ, Lee CS, Loo C, Brammah S, Elakis G, Zhu Y, Buckley M, Kirk EP, Bye A, Alkuraya FS, Roscioli T, Lagor WR. Neuronal deficiency of ARV1 causes an autosomal recessive epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2016 Jul 15;25(14):3042-3054. Epub 2016 Jun 6. PubMed PMID: 27270415



Epilessia e disordine del movimento: descrizione di un caso clinico con mutazione de novo in DEAF1

I. Bagnasco, P. Dassi*, F. Tallarico*, E. Biamino°, G.B. Ferrero°, S. De Rubeis”, E. Giorgio^, A. Brusco^*

**SC NPI Sud - Centro epilessia per l'età evolutiva - Ospedale Martini - Asl Città di Torino-Torino*

°Dipartimento di Pediatria e Scienze pediatriche, Università di Torino, A.O.U. Città della Salute - Torino

“Dipartimento di Psichiatria, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

^Dipartimento di Scienze Mediche-Genetica Medica Università di Torino, A.O.U. Città della Salute - Torino

DEAF1 codifica per un fattore di trascrizione altamente espresso nel SNC in particolare nel corso delle prime fasi dell'embriogenesi e contiene numerosi domini funzionali. Varianti patogenetiche di DEAF1 sono state associate a due sindromi clinicamente distinte: MRD24 (autosomal dominant mental retardation) legata a varianti de novo e DYSEIDD (dyskinesia, seizures and intellectual developmental disorder syndrome) a trasmissione recessiva. Di recente le due sindromi sono state raggruppate nell'acronimo DAND (DEAF1 associated developmental disorder).

Il fenotipo clinico con epilessia, alterazioni della sostanza bianca e disturbo del movimento è abitualmente associato alle varianti in omozigosi di DEAF1.

Sono attualmente descritti in letteratura 9 casi di DAND con mutazione patogenetica de novo.

Il nostro pz presenta una variante de novo in associazione ad un quadro clinico atipico.

Riteniamo che questo caso possa contribuire ad ampliare lo spettro fenotipico delle mutazioni a carico di DEAF1 ed in particolare alla caratterizzazione epilettologica e neurologica di questi pz.

Poniamo inoltre in discussione il percorso diagnostico nei fenotipi clinici che associano epilessia e disordini del movimento.

Bibliografia

- 1. De novo and biallelic DEAF1 variants cause a phenotypic spectrum, Genetics in Medicine, 29 March 2019
Expanding the phenotype in autosomal dominant mental retardation-24: a novel variation in DEAF1 gene, Clinical Dysmorphology 2019, 28:94-97*



Epilessia focale in paziente con Sindrome di Keppen-Lubinsky

A. Cossu¹, A. Amato¹, G. Cantalupo^{1,2}, R. Tenconi³, E. Boni¹, S. Spolverato¹, F. Darra^{1,2},
B. Dalla Bernardina², E. Fontana^{1,2}

¹U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI, Verona

²Centro Ricerca Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

³U.O.C di Genetica Clinica, Università degli Studi di Padova

Bambina di 24 mesi con quadro caratterizzato da iposomia pre- e post-natale, rigidità articolare con ipertono, dismorfismi facciali con lipodistrofia del volto e ritardo prismotorio, per cui ha eseguito cariotipo che ha messo in evidenza un cromosoma 21 ad anello, con del21q22.13. La RMN encefalo, eseguita a 6 mesi di vita, non mostrava alterazioni significative.

All'età di 19 mesi ha presentato un esordio di epilessia con crisi focali multiple, a focalità temporale sinistra e secondaria generalizzazione, caratterizzate clinicamente da arresto psicomotorio, rubefazione del volto e, successivamente, ipertono e clonie diffuse. Le crisi sono state controllate mediante introduzione in terapia di CBZ.

La sindrome di Keppen-Lubinsky è una lipodistrofia autosomica dominante determinata dall'aploinsufficienza del gene KCNJ6 (GIRK2) codificante un canale del potassio (Masotti et al. 2015), localizzato nel locus 21q22.13.

Il fenotipo clinico è caratterizzato da lipodistrofia preminente a carico del volto, iposomia con aspetto vecchieggiante, occhi prominenti, ciglia oblunghe e marcato ritardo motorio associato a disabilità intellettiva.

Nella casistica presente in letteratura, costituita solo da 3 pazienti, uno ha presentato crisi epilettiche in corso di febbre.

Si presenta il caso per discutere il ruolo patogenetico dell'alterazione cromosomica e per caratterizzare l'epilessia della paziente, arricchendo il fenotipo della sindrome estremamente rara da cui è affetta.

Bibliografia

1. Masotti A, Uva P, Davis-Keppen L, Basel-Vanagaite L, Cohen L, Pisaneschi E, Celluzzi A, Bencivenga P, Fang M, Tian M, Xu X, Cappa M, Dallapiccola B. Keppen-Lubinsky syndrome is caused by mutations in the inwardly rectifying K⁺ channel encoded by KCNJ6. *Am J Hum Genet.* 2015;96(2):295-300.



AULA MAGNA

14:00 – 15:00 Videosession: crisi in sonno

Moderatori: *L. Nobili (Genova), A. Romigi (Pozzilli)*

Presentazione di casi clinici

14:00 Crisi ipermotorie in sonno in paziente con cisti dermoide insulare: epilessia lesionale?

L. Di Vito, L. Alvisi, P. Avoni, S. Meletti, L. Licchetta, V. Menghi, L. Ferri, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna, Modena)

14:15 Crisi ipermotorie in sonno, non sempre una questione frontale

G. Giovannelli, B. Abarrategui, V. Pelliccia, M. Rizzi, M. Cossu, L. Tassi (Milano, Monza)

14:30 Reflusso gastro-esofageo, soprassalti, discinesie parossistiche, crisi epilettiche ipercinetiche... la difficoltà di una diagnosi

A. Lalla, M.T. Di Claudio, A. Valenzano, A. Sabetta, O. Palumbo, P. Palumbo, M. Carella, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia, S. Giovanni Rotondo)

14:45 Epilessia con crisi morfeiche o parasonnie... o entrambe? Descrizione di un caso peculiare

D. Caputo, E. Pollina, A. Mingarelli, E. Zambrelli, F. Raviglione, A. Vignoli, M.P. Canevini (Milano)

Crisi ipermotorie in sonno in paziente con cisti dermoide insulare: epilessia lesionale?

L. Di Vito¹, L. Alvisi^{1,2}, P. Avoni^{1,2}, S. Meletti³, L. Licchetta^{1,2}, V. Menghi², L. Ferri², F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna*

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

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

Paziente di 45 anni, destrimane, familiarità negativa per epilessia. Disturbo ansioso con attacchi di panico. Dagli 11 anni crisi di due tipi:

Tipo 1: arrossamento del viso, perdita di consapevolezza, mani chiuse a pugno davanti agli occhi, emissione di un grido o parole stereotipate, scosse degli AASS e del tronco.

Tipo 2: sensazione epigastrica ascendente e fugace perdita di consapevolezza.

In passato crisi prevalentemente in sonno, con frequenza variabile da 2-3 per notte a plurimensile. Tentate diverse associazioni farmacologiche (Clobazam, Carbamazepina, Fenitoina, Vigabatrin, Topiramato, Levetiracetam). Attualmente assume Fenobarbitale, Lamotrigina e Valproato e presenta crisi plurisettimanali al risveglio.

EEG intercritico: anomalie epilettiformi fronto-temporali sinistre accentuate dal sonno.

In corso di monitoraggio sono state registrate 2 crisi ipermotorie dal sonno leggero associate ad una scarica critica frontotemporale sinistra, alcuni episodi minori (sensazione epigastrica) non sempre associati a chiare modificazioni del tracciato e numerosi arousal dal sonno 2/3NREM, talora associati a scariche epilettiformi.

RMN encefalo: formazione ovalare, a margini netti, con depositi calcifici periferici e lineare impregnazione contrastografica lungo i suoi margini riferibile a cisti dermoide insulare sinistra (15x6 mm).

EEG-FMRI: attivazione di un cluster in corrispondenza del giro frontale medio di sinistra, anteriormente e superiormente rispetto alla lesione.

Test neuropsicologici: prestazioni deficitarie in prove verbali di logica, apprendimento e memoria logica.

Presentiamo questo caso per discutere la semeiologia delle crisi e il potenziale ruolo epilettogeno della lesione insulare nel contesto dell'insieme dei dati elettroclinici.

Crisi ipermotorie in sonno, non sempre una questione frontale

G. Giovannelli^{1,2}, B. Abarrategui¹, V. Pelliccia¹, M. Rizzi¹, M. Cossu¹, L. Tassi¹

¹*Centro di Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", GOMT Niguarda, Milano*

²*Università degli Studi di Milano Bicocca, ASST San Gerardo, Monza*

Le crisi ipermotorie in sonno possono avere semeiologia simile ma localizzazione differente.

Uomo, 37 anni, anamnesi negativa. Crisi dai 10 anni prevalenti in sonno, plurisettimanali, caratterizzate da risveglio, "sensazione fastidiosa" ed ipertono dell'arto superiore sinistro, smorfia facciale, movimenti di basculamento del bacino. Deficit motorio post-critico dell'arto superiore sinistro. 2: uomo, 22 anni, non antecedenti. Esordio delle crisi plurinotturne a 9 anni descritte con "fastidio" ed ipertono al braccio sinistro e movimenti del bacino.

Entrambi farmacoresistenti.

Esame Neurologico: Negativo.

Neuroimmagini: RM, PET-FDG negative in entrambi.

Esami Neurofisiologici: Per entrambi EEG intercritico e critico poco informativi, tuttavia indicavano la regione fronto-centro-parietale destra.

SEEG. 1: nelle crisi spontanee incremento delle polipunte sul cingolo e l'opercolo centrali destri, poi attività rapida di basso voltaggio meglio evidente sulla prima struttura. Le stimolazioni intracerebrali (50Hz) hanno riprodotto crisi abituali sull'opercolo e sul cingolo centrali, con minore amperaggio su quest'ultimo. Eseguita cortectomia fronto-cingolare destra.

Istologia: Displasia Corticale Focale (DCF) Ia. 2: nelle crisi spontanee attività rapida ad esordio insulare posteriore destro con importante coinvolgimento cingolare. Le stimolazioni (50Hz) a basso amperaggio dell'insula ed a maggiore amperaggio del cingolo frontale hanno riprodotto crisi abituali. Eseguita cortectomia insulare destra, istologia: DCF IIa. In entrambi i pazienti: outcome Ia, follow-up 12 mesi.

Crisi con stessa semeiologia possono avere localizzazioni differenti. Ipotizziamo che ciò derivi da una stretta connettività tra strutture diverse o coinvolgenti le stesse vie sottocorticali. Le stimolazioni intracerebrali hanno contribuito a chiarire le effettive responsabilità delle strutture coinvolte.

Bibliografia

1. *Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: A review of 135 surgically treated cases. Gibbs SA1,2, Proserpio P1, Francione S1, Mai R1, Cardinale F1, Sartori I1, Castana L1, Plazzi G3,4, Tinuper P3,4, Cossu M1, Russo GL1, Tassi L1, Nobili L1,5. Epilepsia. 2019 Apr;60(4):707-717*
2. *Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. Proserpio P1, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, Castana L, Cardinale F, Sartori I, Gozzo F, Citterio A, Schiariti M, Lo Russo G, Nobili L. Epilepsia. 2011 Oct;52(10):1781-91*



Reflusso gastro-esofageo, soprassalti, discinesie parossistiche, crisi epilettiche ipercinetiche... la difficoltà di una diagnosi

A. Lalla¹, M.T. Di Claudio¹, A. Valenzano¹, A. Sabetta¹, O. Palumbo², P. Palumbo², M. Carella², C. Avolio¹, G. d'Orsi¹

¹ *Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia – S.C. di Neurologia Universitaria – AOU “Ospedali Riuniti”, Foggia*

² *Genetica Medica - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – S. Giovanni Rotondo*

Paziente di 11 anni, sesso maschile, con disabilità intellettiva di grado severo. Al terzo mese di vita comparsa di episodi morfeici caratterizzati da urlo, iperestensione dei quattro arti, della durata di pochi secondi, interpretati come da reflusso gastroesofageo. Dall'età di un anno, comparsa di episodi, anche a cadenza pluri-quotidiana, di solito in addormentamento, caratterizzati da urlo, iperestensione del capo, abduzione degli arti superiori, quindi movimenti artuali ampi, ballici, che coinvolgono i quattro arti, della durata di circa un minuto e di intensità variabile, interpretati nel corso degli anni come soprassalti, quindi, discinesie parossistiche, e, infine, crisi epilettiche ipercinetiche.

Scarsa risposta a molteplici tentativi terapeutici con farmaci anti-epilettici, cortisone, dieta chetogena, triesifenidile cloridrato.

Pregressi EEG avevano documentato la presenza di anomalie lente ed epilettiformi diffuse e ad alterna prevalenza di lato, ripetute RM encefalo una tenue iperintensità in T2 della sostanza bianca periventricolare posteriore, lo studio genetico una variante a significato incerto sottoforma di mosaico somatico del gene CDKL5. Giunto alla nostra attenzione all'età di 11 anni, il paziente è stato sottoposto ad un monitoraggio video-EEG/poligrafico prolungato che ha documentato la presenza di frequenti anomalie epilettiformi diffuse accentuate dal sonno, e due episodi parossistici morfeici caratterizzati clinicamente da improvvisa iperestensione con abduzione degli arti superiori, seguiti dopo alcuni secondi da pattern comportamentale ipermotorio ai quattro arti con urlo, della durata di 1-2 minuti, a fronte di un corrispettivo EEGgrafico mascherato da artefatti muscolari e da movimento.

Si porta in discussione l'inquadramento diagnostico degli episodi parossistici e l'eziologia sottesa al quadro sindromico.

Epilessia con crisi morfeiche o parasonnie... o entrambe? Descrizione di un caso peculiare

D. Caputo¹, E. Pollina¹, A. Mingarelli², E. Zambrelli¹, F. Raviglione², A. Vignoli¹, M.P. Canevini¹

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

² *Centro Epilessia - UONPIA ASST Rhodense, Milano*

Epilessie con crisi ipermotorie (SHE) e parasonnie sono state largamente descritte negli ultimi anni portando ad una rigorosa classificazione semeiologica tuttavia l'overlap di alcune manifestazioni e la stretta interconnessione fisiopatologica rimangono argomento di fervente dibattito.

Bambino di 13 anni con familiarità per sonnambulismo (padre) regolare sviluppo psicomotorio e normale QI. Dai 2-3 anni episodi parossistici in sonno, in cui il bambino si alza improvvisamente e deambula oppure si mette seduto compiendo movimenti afinalistici (es. afferrare oggetti in aria) con sguardo assente, presenta agitazione, sonniloquio urla. Interpretati come pavor nocturnus. Dall'età di 10 anni tali episodi si sono intensificati, presentandosi a frequenza plurinotturna (prime due ore dopo l'addormentamento).

Attualmente 1) Episodi maggiori: grido iniziale e agitazione, eloquio incomprensibile, si alza bruscamente e corre o deambula per la casa.

2) Episodi minori: si porta in posizione seduta e compie movimenti afinalistici, appare incontattabile, allucinazioni visive (vede pokemon, ragni, oggetti indefiniti). Al risveglio non ricorda l'accaduto. Se viene svegliato durante gli episodi appare molto spaventato, talvolta presenta enuresi.

Esame Neurologico: negativo. NPS: QIT=121, Tic motori, tratti ansiosi

Esami Neurofisiologici: EEG storici + monitoraggi Video-EEG notturni con documentazione degli episodi descritti in anamnesi. Cariotipo negativo, in corso accertamenti genetici

Neuroimmagini: RMN encefalo negativa

Terapia: Carbamazepina

Si porta in discussione la documentazione Video-EEG per la peculiarità delle manifestazioni elettrocliniche documentate.

Bibliografia

1. *Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016 May 10; 86(19):1834-42.*
2. *Nobili L, Proserpio P, Combi R, Provini F. et al. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep (2014) 14:424*
3. *Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethological approach. Neurol Sci, 2005; 26:s225-s232.*



AULA MAGNA

15:00 – 16:30 **Neurochirurgia – I parte**

Moderatori: *S. Casciato (Pozzilli), M. Martinoni (Bologna)*

Presentazione di casi clinici

15:00

Epilessia focale con atipie elettrocliniche

C. Pastori, F. Deleo, G. Didato, R. Di Giacomo, F. Sciacca, G. Tringali, M. de Curtis (Milano)

15:15

Chirurgia dell'epilessia in una paziente con sclerosi dell'ippocampo in esiti di PRES e stato epilettico

C. Luisi, A. Landi, M. Rizzi, M. Vecchi, L. de Palma, M. Martucci, D. Cecchin, D. D'Avella, C. Boniver (Padova, Milano, Vicenza, Roma)

15:30

Epilessia parziale continua sintomatica di displasia corticale focale in regione centrale destra

M. Venchiarutti, G. Cantalupo, S. Francione, G. Galati, G. Sommariva, M. Salaorni, G. Lo Russo, B. Dalla Bernardina, F. Darra (Verona, Milano)

15:45

“Ictal Smile”: quale zona epilettogena?

M. Lazzari, G. Strigaro, B. Gori, C. Varrasi, R. Cantello (Novara)

16:00

Epilessia farmaco-resistente, duplice displasia corticale, epatosplenomegalia: margini per un iter pre-chirurgico?

G. Monti, M. Malagoli, M. Santangelo (Modena)

16:15

Cavernomi post-radioterapia ed epilessia: un'eziologia chirurgica?

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



Epilessia focale con atipie elettrocliniche

C. Pastori*, F. Deleo*, G. Didato*, R. Di Giacomo*, F. Sciacca°, G. Tringali#, M. de Curtis*

*U.O. Epilettologia clinica e sperimentale, °SSD Servizio di medicina di laboratorio, #UOC Neurochirurgia funzionale – Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Giunge a ricovero per valutazione pre chirurgica un paziente con epilessia focale con caratteristiche cliniche e videoEEG inabituali.

Maschio di 44 anni, nato a termine da parto distocico con cianosi. A 10 mesi crisi convulsiva prolungata in febbre, quindi sino ai due anni numerose crisi solo in febbre descritte come rottura del contatto, “masticazione” e cianosi. A 3 anni iniziano crisi in apiressia con pallore, automatismi di masticazione, non preavvertite. Completo controllo con barbesaclone sospeso a 25 anni. A 30 anni due episodi di perdita di coscienza con preavvertimento aspecifico, diagnosi di sincopi convulsive e sindrome di Brugada (mut SCN5A). Ripresa crisi non preavvertite e non riconosciute con staring, eloquio decontestualizzato, pallore, automatismi oralimentari, modesta confusione post critica. Provata farmacoresistenza (PB, BRB, LEV, LTG, CBZ, LCM, OXC, VPA, PHT).

Esame Neurologico: Nei limiti di norma. Test nps: deficit memoria episodica e fluenza, alterazione strategie di ricerca e comparazione critica, rallentamento ideativo ed esecutivo.

Esami Neurofisiologici: EEG pregressi refertati normali o con anomalie epilettiformi temporali bilaterali asincrone. VideoEEG: tracciato disorganizzato, attività lenta diffusa, registrata una crisi con possibile origine temporale sinistra con precoce coinvolgimento controlaterale

Neuroimmagini: RM encefalo: sclerosi temporale mesiale sinistra

PET encefalo con FDG: ipometabolismo ippocampo sinistro

Carbamazepina 1200mg/die, topiramato 450mg/die, fenobarbital 200mg/die

Si discute la candidabilità del paziente all'intervento chirurgico. In considerazione delle inattese atipie elettroencefalografiche critiche, intercritiche, dei dati neuropsicologici è stato effettuato CGH array che mostra possibili alterazioni ancora da confermare nei genitori.

Bibliografia

1. *Mesial temporal lobe epilepsy: a distinct electroclinical subtype of temporal lobe epilepsy. Landazuri P. Neurodiagn J. 2014 Sep;54(3):274-88. Review.*

Chirurgia dell'epilessia in una paziente con sclerosi dell'ippocampo in esiti di PRES e stato epilettico

C. Luisi¹, A. Landi², M. Rizzi³, M. Vecchi⁴, L. de Palma⁵, M. Martucci⁶, D. Cecchin⁷, D. D'Avella², C. Boniver⁸

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

² Neurochirurgia generale Pediatrica, Università di Padova, Padova

³ Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST GOM Niguarda, Milano

⁴ Associazione "La nostra famiglia", Vicenza

⁵ Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁶ UOC Neuroradiologia – Dipartimento Strutturale Aziendale Diagnostica per Immagini e di Radiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

⁷ Medicina Nucleare – Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova, Padova

⁸ Unità di Neurologia Pediatrica e Neurofisiologia, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

L'encefalopatia posteriore reversibile (PRES) associata a stato epilettico (ES) può favorire in rari casi lo sviluppo di sclerosi ippocampale (HS) ed epilessia farmaco-resistente. Tuttavia, i dati di letteratura su pazienti trattati chirurgicamente sono scarsi (1).

Paziente di 14 anni, mancina, con normale sviluppo psicomotorio. A 3 anni, ES in corso di PRES, durante ciclo di chemioterapia per leucemia linfoblastica acuta. Successivo sviluppo di epilessia farmaco-resistente associata a HS sinistra, con crisi a frequenza plurimensile/plurisettimanale in cluster.

Esame Neurologico: nella norma

Esami Neurofisiologici: VEEG: crisi temporali sinistre, caratterizzate da ipersalivazione, nausea, automatismi oroalimentari e gestuali bimanuali (portarsi ripetutamente le mani alla bocca); a seguire talora alterazione della consapevolezza, clonie di capo e occhi verso destra; anomalie intercritiche fronto-centro-temporali sinistre.

Neuroimmagini: 18F-FDG PET/RM: HS, atrofia corticale nelle regioni temporo-parieto-occipitali sinistre, ipometabolismo nelle stesse strutture.

Lobectomia temporale (TL) antero-mesiale sinistra.

Outcome: riduzione della frequenza delle crisi (attualmente mensile, follow-up 5 mesi), caratterizzate da clonie del capo e deviazione dello sguardo a destra.

L'HS, quando omolaterale all'origine delle crisi, rappresenta un predittore di outcome favorevole dopo TL (2). Tuttavia, è possibile che pazienti con epilessia farmaco-resistente associata ad HS in esiti di PRES ed ES sviluppino un network complesso coinvolgente strutture extratemporali. Nella nostra paziente, la presenza di segni clinici suggestivi di un network opercolo-insulare, e di alterazioni strutturali e metaboliche extratemporali alla PET/RM, potrebbero spiegare la parziale risposta alla TL standard.

Bibliografia

1. R. Dilella, G. Nebbia, L. Fiorica, M. Farallo, I. Degrassi, F. Gozzo, V. Pelliccia, S. Barbieri, M. Cossu, L. Tassi. *Epilepsy surgery in a liver-transplanted girl with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis following PRES with status epilepticus. European journal of paediatric neurology*, 20: 652-656, 2016
2. Kristina Malmgren and Maria Thom. *Hippocampal sclerosis—Origins and imaging. Epilepsia*, 53(Suppl. 4):19–33, 2012

Epilessia parziale continua sintomatica di displasia corticale focale in regione centrale destra

M. Venchiarutti¹, G. Cantalupo^{1,2}, S. Francione³, G. Galati¹, G. Sommariva¹, M. Salaorni¹, G. Lo Russo³, B. Dalla Bernardina², F. Darra^{1,2}

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

²Centro di Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

³Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Ca' Granda-Niguarda, Milano

Presentiamo il caso di una ragazza di 17 anni con familiarità negativa e sviluppo psicomotorio adeguato, che all'età di 4 anni ha presentato una prima crisi in benessere e in veglia, di breve durata, caratterizzata da contrazione tonica della mano sinistra seguita da clonie alla mano, al braccio e alla regione periorbitale omolaterale, con deviazione oculare a sinistra, senza p.d.c. A tale episodio ne sono seguiti altri, prevalentemente notturni, caratterizzati dapprima solo da clonie ritmiche alla mano sinistra, associatesi, nel tempo, a ipertono dell'AS, postura distonica della mano e clonie periorbitali omolaterali; talora seguiva paralisi di Todd. La terapia con CBZ, CLB e TPM ha permesso di ottenere il controllo delle crisi con un periodo libero di 7 anni. Tra gli 11 e i 15 anni segnalato un tremore fine incostante all'ASsn, che non interferiva con le attività quotidiane. Dai 17 anni (luglio 2019) la ragazza ha iniziato a lamentare la ricomparsa e il progressivo peggioramento del tremore, in coincidenza della ricomparsa delle crisi note, a frequenza pluriquotidiana.

Mediante video-poligrafia prolungata abbiamo documentato la natura del tremore alla mano sinistra, attribuibile a Mioclono Negativo Epilettico subcontinuo, a configurare un'Epilessia Parziale Continua. Sono stati, inoltre, registrati numerosi episodi analoghi a quelli in anamnesi. L'introduzione di LEV ha determinato una riduzione delle crisi e del tremore. La RMN encefalo 3T ha evidenziato una displasia corticale in regione rolandica destra.

Portiamo in discussione il caso per analizzare la semeiologia elettroclinica dei fenomeni registrati e per valutare la possibilità di intraprendere un iter chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Guerrini et al. *Epileptic negative myoclonus. Neurology. 1993;43:1078-1083.*
2. Kelley et al., *Bottom-of-sulcus focal cortical dysplasia presenting as epilepsy partialis continua multimodality characterization including 7T MRI, Child's Nervous System. 2018;34:1267-1269.*
3. Jayakar et al. *Epilepsy surgery near or in eloquent cortex in children-Practice patterns and recommendations for minimizing and reporting deficits. Epilepsia. 2018;59:1484-1491.*



“Ictal Smile”: quale zona epilettogena?

M. Lazzari², G. Strigaro¹, B. Gori¹, C. Varrasi¹, R. Cantello²

¹Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara

Descriviamo il caso di E.M., studentessa di 22 anni, destrimane. Nata da parto naturale, sviluppo psicomotorio nella norma. Anamnesi familiare negativa. All'età di 10 anni prima crisi tonico-clonica in corso di iperpiressia. Da allora crisi a frequenza plurisettimanale, attualmente caratterizzate da iniziale risata, di cui la paziente serba ricordo e riesce ad avvertire verbalmente, contemporanea sensazione di confusione e talora percezione di voci che “provengono da una stanza vicina”; alterazione della percezione della realtà circostante e dell'espressione verbale. Segue graduale recupero del linguaggio, con astenia e sonnolenza. Elettricamente attività theta puntata ritmica sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra, più ampia e definita su T3-T5. Molteplici tentativi terapeutici con Acido Valproico, Carbamazepina, Topiramato, Levetiracetam, Zonisamide, Lacosamide, inefficaci. Lamotrigina in titolazione.

EEG intercritico con attività lenta focale in sede fronto-temporale sinistra, frammista a grafoelementi aguzzi.

RMN encefalo: alterazione di segnale nel passaggio sostanza bianca-grigia in sede temporo-polare sinistra con effetto blurring, modesta ipoplasia polare. FDG-PET cerebrale: modesta ipocaptazione a carico della corteccia temporale laterale sinistra e di entrambi i poli temporali. Valutazione neuropsicologica: deficit della memoria a lungo e breve termine, del linguaggio e nel riconoscimento dell'emozione rabbia.

Una sensazione di allegria o una vera e propria risata possono rappresentare una manifestazione di tipo epilettico. La cosiddetta risata ictale si associa a particolari condizioni: amartoma ipotalamico, crisi focali di probabile origine temporale, prevalentemente di destra.

Portiamo alla discussione il monitoraggio video-EEG della paziente con documentazione di alcune crisi, con riguardo alla correlazione elettro-anatomo-clinica e all'eventuale iter chirurgico.

Epilessia farmacoresistente, duplice displasia corticale, epatosplenomegalia: margini per un iter pre-chirurgico?

G. Monti¹, M. Malagoli², M. Santangelo¹

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

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

La DCF è una lesione cerebrale altamente epilettogena con ottimi risultati chirurgici, soprattutto nel lobo frontale^{1,2}. Si può associare a sclerosi ippocampale, ma raramente sono presenti due lesioni displastiche in lobi differenti.

Ragazza, 25 anni, senza precedenti, non CF, normale SPM, non familiarità. Studentessa, sportiva. Dai 18 anni presenta episodi soggettivi: sensazione di ansia/paura, tachicardia, malessere. Frequenza: 3-5/mese, facilitati dalle privazioni di sonno o stress scolastico/sportivo, soprattutto nel sonno, ma anche in veglia. Non ha mai avuto perdite di coscienza/contatto fino a maggio 2018 quando ha il primo episodio, non testimoniato, interpretato come sincope. Luglio 2018, secondo episodio, testimoniato, preceduto dalla sensazione emozionale abituale, poi convulsione. Da allora occasionali crisi minori. Recente riscontro di epatosplenomegalia sottoposta a numerosi accertamenti gastroenterologici, in attesa dell'istologia della biopsia epatica.

Esame Neurologico: negativo, lieve deficit delle funzioni esecutive.

Esami Neurofisiologici: frequenti anomalie epilettiformi temporali destre (F8-T4), spesso in scariche ritmiche. In sonno alcune sequenze di attività rapide frontali destre con diffusione in temporale omolaterale.

Neuroimmagini: focale ispessimento della corteccia frontale mesiale inferiore destra e giro del cingolo antero-inferiore con aspetto sfumato della giunzione cortico-sottocorticale (possibile displasia frontale mesiale, tipo IIb?). Alterazione di segnale dell'amigdala destra, rigonfia, e testa dell'ippocampo omolaterale, da monitorare nel tempo.

Levetiracetam 2000 mg/die, Lacosamide 200 mg/die

Presentiamo il caso per eventuale spazio ad un iter pre-chirurgico di chirurgia dell'epilessia, essendo presenti due possibili zone epilettogene, oltre ad un'epatosplenomegalia non iatrogena: possibile relazione con il quadro cerebrale? (malattia linfoproliferativa?). In ogni caso limita nel tempo le opzioni terapeutiche farmacologiche.

Bibliografia

1. Review: *The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia - a critical update 2018*. Najm IM, Sarnat HB, Blümcke I. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018 Feb;44(1):18-31.
2. *Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia*. Guerrini et al. *Epilepsia*. 2015 Nov;56(11):1669-86.



Cavernomi post-radioterapia ed epilessia: un'eziologia chirurgica?

C. Pepi^{1,2}, L. de Palma¹, A. de Benedictis³, G. Carfi-Pavia¹, C. Rossi-Espagnet⁴, A. Napolitano⁵, S. Cappelletti¹, I. Tondo¹, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

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

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

³Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

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

⁵Area di ricerca di innovazioni in tecnologia clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La Radioterapia (RT) è associata allo sviluppo di epilessia farmacoresistente e di lesioni strutturali, quali cavernomi cerebrali e quadri leucoencefalopatici diffusi. In letteratura, vi sono scarsi dati riguardanti il trattamento chirurgico e l'outcome di un'epilessia focale farmacoresistente post-RT, associata a malformazioni vascolari.

Paziente di 32 anni, diagnosi di leucemia a 18 mesi, guarita dopo RT whole brain.

A 6 anni, esordio di crisi plurisettimanali caratterizzate da staring, deviazione tonica degli occhi a destra, automatismi motori prevalenti a destra e oroalimentari.

La RM cerebrale mostra due cavernomi, in sede frontobasale destra e del giro intraparietale destro.

La PET mostra un modesto ipometabolismo temporale anteriore

Alla video-EEG, presenta anomalie lente ed epilettiformi temporo-parietali destre. Registrata una crisi a localizzazione parieto-occipitale destra.

Alla SEEG, registrate anomalie intercritiche olotemporali e una crisi tipica indotta a livello dell'amigdala.

Le crisi sono seguite da sequenze ritmiche di onde lente con sovrapposta attività rapida spasm-like temporo-occipitali, talora associate a deviazione oculare ed ammiccamento.

Discuteremo i possibili approcci chirurgici specifici del caso.

Bibliografia

1. Nimjee S., Powers C., Bulsara K. Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy, 2006. *Neurosurg Focus* 21 (1):E4,
2. Radhakrishnan A. et al. Multifocal epilepsy: the role of palliative resection - intractable frontal and occipital lobe epilepsy secondary to radiotherapy for acute lymphoblastic leukaemia, 2008. *Epileptic Disord*; 10 (4): 362-70
3. Menon et al. Post-irradiation "acquired cavernous angiomas" with drug resistant seizures. 2011. *Epilepsy Research*. 96, 161–165



AULA MAGNA

16:30 – 17:45 Neurochirurgia – II parte

Moderatori: *A. de Benedictis (Roma), E. Freri (Milano)*

Presentazione di casi clinici

- 16:30** **Un caso di epilessia farmacoresistente sintomatica di lesione encefalica ipossico-ischemica perinatale, sottoposta a intervento di emisferotomia con outcome favorevole**
N. Panza, G.M. Matta, C. Barba, F. Melani, F. Giordano, R. Guerrini (Firenze)
- 16:45** **Zona epilettogena sulla corteccia temporale sinistra e asistolia critica: network coinvolto e implicazioni chirurgiche**
A. Russo, T. Messina, M. Santucci, A. Boni, M. Martinoni, M. Zucchelli, G. Gobbi (Bologna, Modena)
- 17:00** **Afasia critica in epilessia del lobo temporale non-dominante**
V. Mariani, B. Abarrategui, F.M. Zauli, V. Pelliccia, P. d’Orio, L. Berta, P. Banfi, P. Avanzini, C.F. Cardinale, L. Tassi, I. Sartori (Milano, Varese, Parma)
- 17:15** **Difficoltà diagnostiche e terapeutiche in un caso di doppia corteccia frontale sinistra**
V. Pelliccia, F. Deleo, F. Gozzo, P. d’Orio, L. Castana, M. de Curtis, L. Tassi (Milano)
- 17:30** **Neuroimaging avanzato e neurofisiologia intraoperatoria in un caso di sospetta displasia corticale focale**
M. Revay, M. Rizzi, V. Mariani, I. Sartori, R. Dilena, M. Cossu, L. Tassi (Milano)

Un caso di epilessia farmacoresistente sintomatica di lesione encefalica ipossico-ischemica perinatale, sottoposta a intervento di emisferotomia con outcome favorevole

N. Panza, G.M. Matta, C. Barba, F. Melani, F. Giordano, R. Guerrini

Dipartimento di Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

Le lesioni ipossico-ischemiche perinatali rappresentano una frequente causa di encefalopatia epilettica farmacoresistente ad esordio precoce¹. L'emisferotomia è una procedura chirurgica terapeutica efficace in pazienti con epilessia farmacoresistente e quadro neuroradiologico di lesioni emisferiche.

Descriviamo il caso di un paziente di 5 anni con alterazione strutturale emisferica destra a genesi ipossico-ischemica, emiparesi spastica sinistra, disabilità intellettiva di grado moderato ed epilessia farmacoresistente. Le crisi sono esordite all'età di 4 mesi con cluster pluriquotidiani di spasmi e, dai 14 mesi, hanno presentato componente tonica. La risonanza magnetica dell'encefalo documentava una combinazione di elementi vascolari e malformativi con lesione prerolandica destra e anomalie di solcazione e dismorfismo del corpo calloso, esitali di emorragia ventricolare di II° grado perinatale destra.

Il quadro EEG mostrava abbondanti anomalie multifocali ad andamento subcontinuo, in assenza di franca localizzazione. Gli episodi critici registrati mostravano una desincronizzazione con attività rapida diffusa di difficile lateralizzazione. A seguito di bolo di diazepam ev, è stata evidenziata una netta predominanza emisferica medio-posteriore destra delle anomalie. All'età di 6 anni, il bambino ha quindi eseguito intervento di emisferotomia funzionale parasagittale verticale destra. Il follow-up clinico a 6 mesi ha documentato l'assenza di episodi critici associata a miglioramento degli aspetti relazionali del bambino. Il quadro motorio di emiparesi sinistra non è peggiorato.

In conclusione, il nostro caso conferma che, anche in assenza di dati elettroencefalografici indicativi di chiara localizzazione delle anomalie e di origine delle crisi, l'emisferotomia si conferma l'intervento di scelta nei pazienti candidati con lesioni emisferiche².

Bibliografia

1. A. Marchi "Epileptogenicity and surgical outcome in post stroke drug resistant epilepsy in children and adults", *Epilepsy research* 2019 Sep;155:106155
2. L. de Palma et al. "Outcome after hemispherotomy in patients with intractable epilepsy: comparison of techniques in the Italian experience", *Epilepsy and Behaviour* 2019 Apr;93:22-28

Zona epilettogena sulla corteccia temporale sinistra e asistolia critica: network coinvolto e implicazioni chirurgiche

A. Russo¹, T. Messina¹, M. Santucci¹, A. Boni¹, M. Martinoni², M. Zucchelli², G. Gobbi³

¹IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria Infantile, Bologna

²IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neurochirurgia, Bologna

³Università degli Studi di Modena

L'asistolia critica si osserva principalmente nell'epilessia del lobo temporale. In molti casi l'impianto di un pacemaker cardiaco è effettuato al posto dell'intervento neurochirurgico.

Maschio di 15 anni. A 5 anni comparsa di episodi parossistici riferiti come sincopali, a frequenza plumesile. A 9 anni, comparsa di episodi parossistici caratterizzati da arresto motorio con sguardo perso nel vuoto, automatismi oro-buccali, parola inintelligibile, alterazione mimica facciale (sorrisi ed ammiccamenti) ed automatismi arto superiore sinistro (strofinamento del naso); durata < 1 minuto, frequenza plurisetimanale; a volte caduta al suolo al termine degli episodi. L'EON era nella norma. Intrapresa terapia con Carbamazepina, con scomparsa degli episodi per 1 anno. A causa del ritorno delle crisi, inserito in associazione il Clobazam, con riduzione della frequenza delle crisi da plurisetimanale a pluriannuale.

L'EEG intercritico mostrava anomalie lente ed epilettiformi temporali di sinistra. L'EEG critico mostrava un esordio temporale di sinistra con successiva comparsa di asistolia della durata di circa 20 secondi. Alla risonanza magnetica emergeva un sospetto di displasia corticale focale/tumore a basso grado a livello del giro temporale inferiore con segni di interessamento anche del polo, ma con apparente risparmio dell'ippocampo. La FDG-PET encefalo rivelava un ipometabolismo concordante con la risonanza. Eseguita resezione del polo temporale e dell'ippocampo di sinistra, con scomparsa delle crisi.

L'intervento chirurgico rappresenta la prima scelta nell'epilessia strutturale del lobo temporale con crisi di asistolia. Lo studio del network coinvolto potrebbe suggerire l'estensione della resezione alle strutture mesiali, anche quando queste ultime non sembrano coinvolte alla risonanza.

Bibliografia

1. Ichikawa N, Fujimoto A, Okanishi T, Sato K, Baba S, Itamura S, Nishimura M, Enoki H. Ictal Asystole Induced by Right Posterior Quadrant Epilepsy: Report of a Radically Treated Case. *World Neurosurg.* 2018
2. Epileptic seizures associated with syncope: Ictal bradycardia and ictal asystole. Monté CP, Monté CJ, Boon P, Arends J. *Epilepsy Behav.* 2019
3. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology.* 2007



Afasia critica in epilessia del lobo temporale non-dominante

V. Mariani¹, B. Abarrategui¹, F.M. Zauli², V. Pelliccia¹, P. d'Orio^{1,5}, L. Berta³, P. Banfi⁴, P. Avanzini⁵, C.F. Cardinale¹, L. Tassi¹, I. Sartori¹

¹Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", GOMT Niguarda, Milano

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco", Università degli Studi di Milano, Milano

³Fisica Sanitaria, GOMT Niguarda, Milano

⁴SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

⁵Istituto di Neuroscienze, Centro Nazionale di Ricerca, Parma

Discutiamo il caso di una paziente di 31 anni con crisi afasiche ad eziologia non nota, con anomalie temporali bilaterali asincrone.

Crisi dai 5 anni caratterizzate da illusioni/allucinazioni uditive e disturbo del linguaggio con possibile perdita del contatto. Frequenza plurisettimanale.

Esame Neurologico: destrimane, i test neuropsicologici rilevavano una compromissione della fluency verbale.

Esami Neurofisiologici: registrate crisi ad esordio in emisfero destro con precoce diffusione controlaterale; in sonno anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporali di destra e, asincrone e più marcate, a sinistra. Neuroimmagini: RM nella norma; PET: ipometabolismo temporale destro. La fRM per il linguaggio non mostrava una sicura lateralizzazione.

Carbamazepina e Levetiracetam, farmacoresistente.

Eseguito impianto di elettrodi intracerebrali in regione fronto-temporale bilaterale, con prevalenza destra. Registrati episodi critici abituali, associati a scarica rapida a partenza dal giro temporale superiore medio destro e diffusione al giro temporale superiore sinistro, con rapido interessamento e scarica autonoma sul polo temporale e nell'ippocampo. L'afasia era precoce e associata al-coinvolgimento di Wernicke, dimostrato a sinistra con le stimolazioni intracerebrali. Con le termocoagulazioni del giro temporale superiore e del polo di destra, non crisi per due mesi. Dopo le termocoagulazioni, è stata ripetuta fRM per il linguaggio, che mostrava una dominanza emisferica sinistra, come documentato dalle stimolazioni elettriche intracerebrali. Sottoposta a lobectomia temporale destra; l'esame istologico mostra una displasia corticale focale Tipo IIb del giro temporale superiore. La paziente è libera da crisi (6 mesi di follow-up).

Bibliografia

1. *Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre.* F. Cardinale et al. *Brain*;142(9):2688-2704
2. *Language Mapping With Fmri. Current Standards and Reproducibility.* S. Agarwal et al. *Top Magn Reson Imaging* 2019;28:225-233



Difficoltà diagnostiche e terapeutiche in un caso di doppia corteccia frontale sinistra

V. Pelliccia¹, F. Deleo², F. Gozzo¹, P. d'Orio¹, L. Castana¹, M. de Curtis², L. Tassi¹

¹Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari" – ASST Niguarda – Milano

²U.O. Epilettologia Clinica e Sperimentale - Istituto Neurologico "Carlo Besta" – Milano

La doppia corteccia è una malformazione dello sviluppo corticale, generalmente bilaterale e molto estesa, solo raramente incompleta e in genere non suscettibile di intervento chirurgico.

Ragazzo di 24 anni, senza antecedenti. Esordio delle crisi a 10 anni, caratterizzate da non meglio descritte "visioni" a sinistra, arresto psicomotorio, sguardo spaventato, automatismi oroalimentari tardivi. Nel tempo le crisi si modificano e si aggiungono una deviazione degli occhi, del capo e del tronco a sinistra, talora secondarie generalizzazioni. Frequenza plurimensile, mai intervalli liberi.

Esame Neurologico: nella norma

Esami Neurofisiologici: nel corso di un monitoraggio Video-EEG, sono registrate crisi ad origine fronto-temporale destra, con un importante coinvolgimento delle omologhe regioni sinistre nelle crisi maggiori.

Neuroimmagini: la RM è sostanzialmente negativa, eccetto la dubbia presenza di una doppia corteccia frontale sinistra, meno evidente in regione frontale destra. La PET non fornisce indicazioni significative.

Stereo-EEG: è stato deciso di effettuare una esplorazione con elettrodi intracerebrali in regione fronto-temporale destra, con due elettrodi sentinella in regione frontale sinistra. La Stereo-EEG conferma la presenza di una doppia corteccia frontale sinistra e dimostra l'origine delle scariche critiche in corrispondenza della malformazione, con una importante diffusione alle omologhe regioni frontali destre. Sono state eseguite termocoagulazioni esclusivamente nei contatti esploranti la malformazione frontale sinistra. Attualmente il ragazzo non ha crisi (follow-up 2 mesi).

Discutiamo le difficoltà diagnostiche, di localizzazione della zona epilettogena e dell'iter chirurgico in un caso di doppia corteccia frontale sinistra, soprattutto in caso di recidiva delle crisi dopo THC.

Neuroimaging avanzato e neurofisiologia intraoperatoria in un caso di sospetta displasia corticale focale

M. Revay¹, M. Rizzi¹, V. Mariani¹, I. Sartori¹, R. Dilella², M. Cossu¹, L. Tassi¹

¹*Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

²*Neurofisiopatologia, Dipartimento delle Neuroscienze e Salute Mentale, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Bambina di 9 anni sottoposta a chirurgia per epilessia ad origine opercolare sinistra.

Esordio a 4 anni di crisi caratterizzate da improvviso prurito al naso e all'emivolto destro, flushing, apnea, scialorrea, clonie all'emivolto destro. Frequenza critica plurimensile, nonostante terapia con carbamazepina.

Esame Neurologico: nella norma.

Esami Neurofisiologici: In video-EEG registrati episodi critici abituali associati ad una attività rapida su C3 che coinvolge successivamente le derivazioni fronto-temporo-parietali sinistre.

Neuroimmagini: La RM encefalo evidenzia uno sfumato ipersegnale a livello dell'opercolo centrale sinistro (sospetto di displasia corticale focale, DCF). L'analisi morfometrica (MAP) basata sui voxel ha rafforzato l'ipotesi della RM.

Intervento chirurgico supportato da mappaggio elettrofisiologico della regione opercolare mediante elettrodo intracerebrale, con registrazione di attività epilettiforme continua caratteristica di DCF sui due versanti opercolari del solco rolandico. È stato monitorato il fascicolo arcuato con potenziali cortico-corticali tra le aree di Broca e Wernicke, il fascio talamo-corticale con potenziali evocati somestesici e il fascio piramidale con potenziali evocati motori. Al termine della resezione, le cortecce dei margini di resezione e quella insulare sono state mappate con elettrodo intracerebrale, escludendo la presenza di anomalie epilettiformi. I potenziali sono rimasti invariati durante l'intervento. La paziente è libera da crisi (6 mesi follow-up). Istologia: DCF IIa.

La semeiologia critica e le correlazioni elettro-cliniche rappresentano la premessa imprescindibile per orientare correttamente l'applicazione di tecniche avanzate sia in fase diagnostica che intraoperatoria.

Bibliografia

1. *Freri E, Matricardi S, Gozzo F, Cossu M, Granata T, Tassi L. Perisylvian, including insular, childhood epilepsy: Presurgical workup and surgical outcome. Epilepsia. 2017 Aug;58(8):1360-1369.*
2. *Jan Wagner, Bernd Weber, Horst Urbach, Christian E. Elger, Hans-Jürgen Huppertz. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II, Brain, Volume 134, Issue 10, October 2011, Pages 2844–2854. Yukihiro Yamao, Kengo Suzuki, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Yoshiaki Arakawa, Takuro Nakae, Sei Nishida, Rika Inano, Sumiya Shibata, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Nobukatsu Sawamoto, Nobuhiro Mikuni, Akio Ikeda, Hidenao Fukuyama, and Susumu Miyamoto. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. Hum Brain Mapp. 2017 Apr;38(4):1977-1991.*

Venerdì 24 gennaio

AULA MAGNA

09:00 – 11:45

Epilettologia in età adulta

Moderatori: *G. Boero (Taranto), I. Florindo (Parma)*

Presentazione di casi clinici

09:00

Crisi focali motorie e miocloni multifocale in un caso di sospetta PESS dell'adulto

F. Barone, G. Fisco, E. Cerulli Irelli, F. Avorio, M. Albini, L.M. Basili, A. Morano, M. Fanella, J. Fattouch, C. Di Bonaventura, A.T. Giallonardo (Roma)

09:15

Encefalite subacuta a eziologia sconosciuta in paziente con malattia di Castleman

L. Licchetta, F. Bisulli, E. Matteo, P. Avoni, B. Mostacci, L. Alvisi, R. Liguori, P. Tinuper (Bologna)

09:30

Aspetti diagnostici e terapeutici di un caso di epilessia focale con crisi amnestiche e confusione prolungata

J. Rossi, G. Giovannini, M.C. Cioclu, N. Orlandi, A.E. Vaudano, S. Meletti (Modena)

09:45

Encefalite anti-CASPR2: un attacco in due tempi

G. d'Orsi, M.T. Di Claudio, A. Valenzano, A. Sabetta, A. Lalla, M. Gastaldi, D. Franciotta, C. Avolio (Foggia, Pavia)

10:00

Un caso di atassia episodica da anticorpi anti-CASPR2

G. Tumminelli, V. Chiesa, A. Vignoli, M.P. Canevini (Milano)

10:15

Crisi focali indotte dal movimento in paziente con iperglicemia non-chetotica

G. Mastroianni, E. Ferlazzo, V. Cianci, S. Gasparini, M. Ascoli, S. Neri, T. Garcea, G.G. Tripodi, C. Paleologo, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria)

10:30

Stato di male confusionale "de novo" associato a encefalite anti SOX-1

A. Giugno, M. Mancini, E. Galloni, V. De Riva, A. Pascarella, A. Labate, A. Gambardella (Catanzaro, Vicenza)

10:45

Epilessia mioclonica progressiva o epilessia parziale continua?

R. Coa, L. Polizzi, A. Muroli, G. Defazio, E. Freri, T. Granata, L. Canafoglia, S. Franceschetti, B. Castellotti, M. Puligheddu (Cagliari, Milano)

11:00

Epilessia temporale criptogenica farmaco-resistente in paziente con comorbidità multiple

C. Milano, C. Pizzanelli, E. Bonanni, V. Pelliccia, L. Tassi, G. Siciliano (Pisa, Milano)

11:15

Encefalite da Ac anti-GABA_{B1}: una causa rara di epilessia temporale farmacoresistente

L. Volpi, M. Tappatà, P. Riguzzi, R. Pantieri, E. Pasini, F. Santoro, S. Magarelli, R. Michelucci (Bologna)

11:30

Lesioni corticali monolaterali iperintense in FLAIR nell'encefalite associata ad anticorpi anti-MOG con crisi epilettiche

R. Renna, A. Ranieri, G. Alfieri, G. Maniscalco, M. Napolitano, V. Manzo (Napoli)

Crisi focali motorie e mioclono multifocale in un caso di sospetta PESS dell'adulto

F. Barone¹, G. Fisco¹, E. Cerulli Irelli¹, F. Avorio¹, M. Albini¹, L.M. Basili¹, A. Morano¹, M. Fanella¹, J. Fattouch¹, C. Di Bonaventura¹, A.T. Giallonardo¹

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

Le complicanze neurologiche dell'infezione da morbillo sono costituite da quattro diverse entità: l'encefalite primaria da morbillo, l'encefalomielite diffusa post-infettiva, l'encefalite a corpi inclusi (MIBE) e la panencefalite sclerosante subacuta (PESS).

Presentiamo il caso di B.G., 31 anni, affetta da Linfoma Non Hodgkin a grandi cellule B sottoposta a terapia immunosoppressiva nel Novembre 2016. Nel giugno 2017, dopo pochi mesi dall'ultimo ciclo di CHT, ha presentato un quadro clinico compatibile con infezione da morbillo, con sierologia negativa dato lo stato di immunosoppressione. Dopo circa 3 mesi, la paziente ha sviluppato una sintomatologia neurologica caratterizzata da stato epilettico focale motorio con clonie all'arto superiore destro ad evoluzione bilaterale tonico-clonica, risoltosi con intubazione oro-tracheale e coma farmacologico. Gli accertamenti sierologici e liquorali non hanno fornito dati rilevanti. Le neuroimmagini praticate nei due mesi di ricovero hanno mostrato lesioni a carattere migrante prevalentemente corticali fronto-parietali e talamiche sinistre. Nel sospetto di una MIBE la paziente è stata trattata con Immunoglobuline ev. Alla dimissione esitava un'emisindrome sensitivo-motoria destra e un disturbo visivo di difficile inquadramento. La sintomatologia è progredita con la comparsa di un mioclono corticale alla mano sinistra. All'EEG si evidenziavano scariche periodiche lateralizzate in emisfero sx ed anomalie epilettiche sincrone con il mioclono a dx. L'ultima RM encefalo mostra un quadro di atrofia corticale rolandica bilaterale in esito. Presentiamo un caso che, pur nella difficoltà dell'inquadramento diagnostico, mostra caratteristiche cliniche ed eeg che sostengono l'ipotesi di una sospetta PESS dell'adulto.

Bibliografia

1. C. Singer, A. E. Lang, *Adult-Onset Subacute Sclerosing Panencephalitis: Case Reports and Review of the Literature. Mov Disor* ,1997 12(3). 342-353
2. R. Buchanan, DJ. Bontious. *Measles virus and associated central nervous system sequelae. Semin Pediatr. Neurol.* 2012 Sep;19(3):107-14
3. R.K. Garg. *Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol* (2008) 255:1861-1871



Encefalite subacuta a eziologia sconosciuta in paziente con malattia di Castleman

L. Licchetta^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, E. Matteo¹, P. Avoni^{1,2}, B. Mostacci¹, L. Alvisi², R. Liguori^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

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

Paziente di 30 anni, affetto da malattia di Castleman (MC) multicentrica HIV/HHV-8-negativa, trattata con cicli di siltuximab (anti-interleuchina-6).

A 28 anni, episodio di perdita di coscienza preceduto da sensazione toracica di calore ascendente e oppressione, dispnea. Nelle ore successive, 3 crisi convulsive; iniziato levetiracetam, sospeso per intolleranza.

Nei 6-7 mesi successivi, una crisi convulsiva al risveglio e un episodio in veglia durante il quale il paziente veniva ritrovato “in stato confusionale”, durato circa 10 min. Iniziava topiramato con beneficio per 1 anno.

A 30 anni il paziente sospende autonomamente terapia per MC.

A distanza di 1 mese, recidiva di crisi epilettica; dopo 2 mesi, crisi convulsive subentranti trattate con diazepam fl EV. Dal giorno successivo, marcata agitazione psicomotoria che richiedeva somministrazione di antipsicotici, senza beneficio.

All'ingresso nel nostro reparto persisteva agitazione alternata a stato di alterata coscienza; l'EON evidenziava inoltre rigidità assiale e artuolare, atassia. Durante la degenza, febbre intermittente, progressivo peggioramento clinico, comparsa di crisi focali con deviazione coniugata degli occhi a destra, nistagmo, clonie all'emisoma sinistro.

All'EEG, attività di veglia paradossa reagente agli stimoli (pattern alternante); anomalie epilettiformi parieto-occipitali destre. Sono state registrate crisi focali motorie sn subcontinue associate ad anomalie fronto-centrali destre.

La RMN encefalo mostrava iperintensità in T2 dei pulvinar, globi pallidi, strutture temporo-mesiali, con enhancement.

Eseguiti molteplici accertamenti per escludere cause infettive e paraneoplastiche; nell'ipotesi di eziologia disimmune, eseguite immunoterapie di prima e seconda linea, risultate inefficaci.

Si discuteranno le possibili eziologie del quadro, l'eventuale correlazione con MC, l'ipotesi di sindrome da rilascio di citochine.



Aspetti diagnostici e terapeutici di un caso di epilessia focale con crisi amnestiche e confusione prolungata

J. Rossi^{1,2}, G. Giovannini², M.C. Cioclu^{1,2}, N. Orlandi^{1,2}, A.E. Vaudano², S. Meletti^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²UO di Neurologia, AOU, Modena

L'epilessia temporale è caratterizzata da negatività della RM encefalo nel 30% dei casi; ciò complica l'iter diagnostico pre-chirurgico¹ costituendo una sfida per il clinico.

Proponiamo il caso di una paziente di 17 anni con episodi a frequenza elevata, caratterizzati da confusione, ripetitività, comportamenti incongrui e pianto, in assenza di prodromi o memoria dell'evento. Inizialmente si è posto il dubbio diagnostico tra PNES e crisi focali. Successivamente la paziente è stata trattata con Levetiracetam e Lacosamide ottenendo un incompleto controllo delle crisi. La ricerca di anticorpi di superficie e onconeurali è negativa.

Esame Neurologico: negativo. La valutazione neuropsicologica ha evidenziato un deficit del linguaggio espressivo e delle funzioni esecutive.

Esami Neurofisiologici: il monitoraggio EEG ci ha permesso di documentare numerose crisi infracliniche originanti dalle regioni temporali posteriori di sinistra nel sonno NREM e anomalie intercritiche lente bilaterali, maggiori in sede temporale sinistra.

Neuroimmagini: la RM encefalo è negativa. La PET-FDG mostra un lieve ipometabolismo in regione parietale sinistra.

La paziente presenta un'epilessia focale criptogenetica esordita in età adulta. I dati clinici e neurofisiologici orientano verso una localizzazione temporo-parietale sinistra del focus epilettogeno. Proponiamo il caso per discuterne le ipotesi eziopatogenetiche e le strategie diagnostico-terapeutiche. In particolare, la negatività dello screening anticorpale potrebbe non escludere definitivamente l'ipotesi autoimmune. Inoltre, nonostante la negatività dell'anamnesi familiare, non è escludibile l'ipotesi genetica. Infine, ci chiediamo se la paziente sia candidabile a un approfondimento tramite SEEG in prospettiva di un iter chirurgico.

Bibliografia

1. Wolfgang Muhlhof, Yee-Leng Tan, Susanne G. Mueller, and Robert Knowlton. *MRI-negative temporal lobe epilepsy—What do we know?* *Epilepsia* 2017; 58(5):727–742.

Encefalite anti-CASPR2: un attacco in due tempi

G. d'Orsi¹, M.T. Di Claudio¹, A. Valenzano¹, A. Sabetta¹, A. Lalla¹, M. Gastaldi², D. Franciotta², C. Avolio¹

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia – S.C. di Neurologia Universitaria – AOU “Ospedali Riuniti”, Foggia

²Laboratorio di Neuroimmunologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Paziente di 63 anni, sesso maschile. All'età di 61 anni, comparsa in iperpiressia di episodi tonico-clonici generalizzati associati a deficit mnesici a breve termine; un EEG aveva documentato anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporali di destra, una RM encefalo un'area di alterato segnale in regione temporale di destra, uno studio liquorale aveva escluso una genesi infettiva. Dopo terapia cortisonica e anti-virale, graduale miglioramento clinico con persistenza nei successivi mesi di pluri-mensili episodi di breve rottura del contatto associati a incostanti turbe cognitive-comportamentali. Dopo un anno dal primo episodio, improvviso peggioramento del quadro cognitivo-comportamentale (disorientamento spazio-temporale, insonnia, irritabilità) ed epilettologico (cadenza critica pluri-quotidiana, farmacoresistenza). Nel corso di un monitoraggio Video-EEG/poligrafico prolungato, venivano documentate 7 crisi focali con perdita di consapevolezza e corrispettiva attività parossistica sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra; la RM encefalo mostrava una focale alterazione in sede temporo-polare sinistra, mentre uno studio liquorale completo svelava un incremento dell'Indice di Link (2.10), la presenza di 7 bande oligoclonali, e il riscontro di positività su liquor e siero di anticorpi anti-CASPR2. Dopo ciclo cortisonico (metilprednisone 1 grammo/die per 5 giorni), istantaneo controllo delle crisi epilettiche con miglioramento del quadro cognitivo-comportamentale. A distanza di sei mesi, in terapia con prednisone 25 mg/die, paziente asintomatico, monitoraggio video-EEG/poligrafico prolungato nella norma, RM encefalo invariata, ricerca su siero di anticorpi anti-CASPR2 negativa. I punti in discussione riguardano: 1- l'andamento clinico con “attacco anticorpale” in regione temporale destra e, successivamente, sinistra; 2- il follow-up strumentale-laboratoristico; 3- la terapia a lungo termine.

Bibliografia

1. van Sonderen et al. *The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. Neurology* 2016; 87: 521-528.
2. Bien et al. *Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. Eur J Neurol* 2017; 58: 1542-1550.

Un caso di atassia episodica da anticorpi anti-CASPR2

G. Tumminelli¹, V. Chiesa¹, A. Vignoli^{1,2}, M.P. Canevini^{1,2}

¹ *Centro Epilessia – Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano*

² *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano*

Gli anticorpi anti-CASPR2 sono associati ad un ampio spettro di disturbi neurologici.

Paziente di 65 anni. Nell'autunno 2018 comparsa di parestesie/disestesie agli arti, inquadrata come neuropatia sensitiva assonale. Nel marzo 2019, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, 2 mesi prima, di 2 tipologie di episodi: 1) perdita del contatto della durata inferiore al minuto, seguita da confusione prolungata, a frequenza sporadica; 2) disturbo dell'eloquio di tipo disartrico, associato talora a disturbo dell'equilibrio ed atassia della marcia, della durata di pochi secondi, a frequenza crescente fino a divenire pluriquotidiana. In altra sede era stata impostata terapia con valproato, senza beneficio. Durante la degenza riscontrata positività per Anticorpi Anti-CASPR2. Collateralmente, veniva fatta diagnosi di Rettocolite Ulcerosa, esordita in concomitanza coi disturbi neurologici.

Esame Neurologico: nella norma tranne ipo/areflessia arti inferiori.

Esami Neurofisiologici: il Monitoraggio Video-EEG prolungato evidenziava attività di fondo normale, con sporadiche anomalie lente aguzze temporali sinistre. Registrata crisi convulsiva morfeica (esordita con staring, automatismi oroalimentari e gestuali), associata a una scarica theta ritmica a esordio sinistro.

Registrati numerosi episodi di disartria e/o atassia privi di correlato EEG.

Neuroimmagini: la RM encefalo (all'esordio e ripetuta) negativa per alterazioni acute.

Con introduzione di lacosamide, completo controllo delle crisi. Inoltre, veniva impostata terapia cortisonica ev ad alte dosi e, successivamente, IVIg.

L'Atassia Episodica da anticorpi anti-CASPR2 è un'entità di recente definizione, la cui diagnosi precoce è fondamentale per l'immediata impostazione di immunoterapia ed adeguato screening oncologico. Portiamo in discussione il caso per gli aspetti didattici della documentazione iconografica e per gli aspetti di gestione clinica e terapeutica.



Crisi focali indotte dal movimento in paziente con iperglicemia non-chetotica

G. Mastroianni¹, E. Ferlazzo¹, V. Cianci², S. Gasparini¹, M. Ascoli¹, S. Neri¹, T. Garcea¹, G.G. Tripodi², C. Paleologo², U. Aguglia^{1,2}

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

²Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

Crisi focali riflesse sono state raramente riportate in associazione ad iperglicemia non-chetotica in pazienti con diabete mellito di tipo 2¹, anche misconosciuto.

Presentiamo il caso di un uomo di 64 anni, giunto alla nostra osservazione per la comparsa poche ore prima, al risveglio, di “scosse” all’arto inferiore di destra, della durata di pochi secondi, scatenate dalla deambulazione. Il pz era affetto da diabete mellito di tipo 2 e aveva sospeso arbitrariamente la somministrazione di insulina 7 giorni prima. L’esame obiettivo neurologico intercritico era nella norma. La video-poligrafia eseguita all’ingresso permetteva di registrare 10 episodi caratterizzati da clonie dell’arto inferiore di destra, di durata variabile da 25 a 40 secondi, associate sull’EEG a punte ritmiche di medio-basso voltaggio sulle regioni del vertice. Gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza mostravano glicemia a 752 mg/dl con osmolarità di 325 mOsm/l. L’esame delle urine non metteva in evidenza la presenza di corpi chetonici. La normalizzazione dei livelli di glucosio mediante infusione di insulina ev portava alla risoluzione del quadro clinico.

La comparsa di crisi focali indotte da movimento dovrebbe suggerire l’esecuzione di indagini volte alla ricerca di iperglicemia non-chetotica, anche in assenza di storia di diabete. Discuteremo la peculiare presentazione clinica, le caratteristiche video-poligrafiche delle crisi, le ipotesi patogenetiche.

Bibliografia

- 1. Brick JF, Gutrecht JA, Ringel RA. Reflex epilepsy and nonketotic hyperglycemia in the elderly: a specific neuroendocrine syndrome. Neurology 1989; 39: 394-9.*

Stato di male confusionale “de novo” associato a encefalite anti SOX-1

A. Giugno,¹ M. Mancini,¹ E. Galloni², V. De Riva², A. Pascarella,¹ A. Labate,¹ A. Gambardella¹

¹*Cattedra ed UOC di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro*

²*Divisione di Neurologia - Laboratorio Neurobiologia, Vicenza*

Lo stato di male epilettico non convulsivo (NCSE) rappresenta una condizione eterogenea, ad etiopatogenesi frequentemente ignota, soprattutto nel NCSE “*de novo*”.

Una donna di 28 anni da 10 mesi è diventata svagata, apatica, abulica con turbe della memoria associate a episodi pluriquotidiani, ciascuno della durata di pochi secondi, di “blocco” come se fosse sovrappensiero con occasionale versione del capo verso dx. Verificatesi due crisi motorie iniziava terapia con lacosamide (100 mg/die) + levetiracetam (1 gr/die). Dopo 10 giorni dall'introduzione della terapia, giunge alla nostra osservazione perché sono peggiorate le turbe cognitivo-comportamentali suddescritte.

Esame Neurologico: disorientamento temporo-spaziale, disfasia, parafasie, alterazione delle abilità prassiche.

Esami Neurofisiologici: l'EEG mostra un NCSE con PLEDs dx.

Neuroimmagini: la *RM dell'encefalo* evidenzia plurime iperintensità cortico-sottocorticali con captazione contrastografica di tipo nodulare in sede ippocampale e fronto-parieto-occipitale dx. La ¹⁸*FDG-PET dell'encefalo* evidenzia nelle stesse regioni aree di ipo-ipercaptazione.

Da un'esauritiva analisi ematochimica e liquorale sono risultati altamente positivi gli anticorpi onconeurali anti-SOX-1. La TC total-body è normale.

Midazolam (10mg/ev) ha risolto lo stato di male; terapia con immunoglobuline, 0,4 gr/kg/die per 5 giorni. Al controllo dopo 4 settimane (terapia con lacosamide: 300 mg/die), è libera da crisi con normali funzioni cognitive.

Gli anti-SOX-1 sono tradizionalmente associati a sindromi paraneoplastiche miasteniformi con tumore polmonare a piccole cellule o linfoma.¹⁻² Presentiamo questo caso di NCSE “*de novo*” perché pone punti importanti di discussione, quali: -correlazione NCSE/anti-SOX-1; -assenza di neoplasia in giovane; -quale terapia e tipo di follow-up.

Bibliografia

1. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. *SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. Neurology 2008; 70(12):924-8.
2. Stich O, Klages E, Bischler P, Jarius S, Rasiaiah C, Voltz R, Rauer S. *SOX1 antibodies in sera from patients with paraneoplastic neurological syndromes*. Acta Neurol Scand. 2012; 125(5):326-31.



Epilessia mioclonica progressiva o epilessia parziale continua?

R. Coa^{1,2}, L. Polizzi¹, A. Muroi¹, G. Defazio^{1,2}, E. Freri³, T. Granata³, L. Canafoglia⁴, S. Franceschetti⁴, B. Castellotti⁵, M. Puligheddu^{1,2}

¹Centro Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'adulto, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU Cagliari

²Dottorato di Ricerca in Neuroscienze, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Cagliari

³Dipartimento Scienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴Neurofisiopatologia ed Epilettologia Diagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁵Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

2019 (AOU Cagliari): 23enne ricoverato per mioclonie capo e collo.

Esordio nel 2012: crisi in addormentamento e sonno.

2013: due crisi, introdotto Levetiracetam; sostituito da Carbamazepina e Clonazepam.

2014 (Istituto Neurologico Besta): mioclonie spontanee volto e arto superiore sinistro, parestesie arto inferiore sinistro. Sospetta epilessia parziale continua associata a crisi sensitive in encefalite immunomediata, pratica Metilprednisolone e Immunoglobuline; anticorpi anti-SNC e NMDAR negativi, bande oligoclonali liquorali.

Benessere fino al 2016: ricomparsa di mioclonie e crisi; bassa positività IgG anti GAD anti GRUR3; reazione oligoclonale liquorale. Praticati immunoglobuline e cortisone: remissione clinica.

2017 (Nuoro): cluster di crisi; a Topiramato, Clonazepam e Valproato viene aggiunto Lacosamide.

2017–2018 (Fondazione Mondino): diagnosi di Epilessia parziale continua farmaco-resistente: pratica steroide ad alte dosi e Immunoglobuline.

Benessere fino a settembre 2018: ripresa clonie e aumento crisi.

Test genetici: Mutazione GABRB3, gene dosage normale. Negatività POLG1, MERRF, MELAS

Esami Neurofisiologici: MEG (2014): Generatore attività epilettica intercritica in giro precentrale e postcentrale destro.

VideoEEG (2019): attività parossistica focale frontotemporale intercritica; pattern mioclonico in veglia e sonno; struttura del sonno regolarmente organizzata ma elevata instabilità.

Neuroimmagini: PET (2014): ipometabolismo frontoparietale destro. RM encefalo (2019): nella norma.

Attualmente Lacosamide, Topiramato, Perampnel, Clonazepam.

La definizione eziologica appare incerta: assenza di alterazioni cerebrali e anticorpi anti-SNC e dubbia risposta all'immunoterapia escluderebbero una genesi autoimmune¹; test genetici negativi escluderebbero un'encefalopatia mioclonica progressiva² se confermati da pannello allargato e analisi dell'esoma; il ruolo dell'infiammazione nelle crisi da epilessia parziale continua non progressiva³ spiegherebbe la risposta alle immunoglobuline.

Bibliografia

1. Husari, K. S. & Dubey, D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics* 16, 685–702 (2019)
2. Malek, N., Stewart, W. & Greene, J. The progressive myoclonic epilepsies. *Practical Neurology* 15, 164–171 (2015)
3. Mameniškienė E A, R. & Wolf, P. Epilepsia partialis continua: A review. *Seizure* 44, 74–80 (2017)

Epilessia temporale criptogenica farmaco-resistente in paziente con comorbidità multiple

C. Milano¹, C. Pizzanelli¹, E. Bonanni¹, V. Pelliccia², L. Tassi², G. Siciliano¹

¹UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

²Centro Chirurgia dell'Epilessia C. Munari, ASST GOM Niguarda, Milano

Donna di 36 anni, senza familiarità per epilessia né storia di convulsioni febbrili. Esordio delle crisi a 31 anni, caratterizzate da assenza di manifestazioni soggettive iniziali, rottura del contatto, automatismi oro-alimentari e gestuali bilaterali; al termine disturbo del linguaggio. Non consapevolezza della crisi. Presenta inoltre rari episodi caratterizzati da pallore, sensazione di calore, sudorazione, perdita di coscienza e caduta improvvisa. Nessuna risposta alle terapie provate.

In anamnesi patologica remota sono presenti le seguenti comorbidità: sindrome dell'ovaio policistico, iperparatiroidismo primario, distiroidismo, anemia megaloblastica e un dubbio reperto istologico di malattia celiaca (biopsia positiva Ac negativi).

Per indagare una possibile origine cardiogena degli episodi con caduta, indipendente o correlata alle crisi, è stato impiantato un loop recorder che ha registrato una marcata bradicardia in corrispondenza di episodio di caduta a terra, mentre non vi sono modificazioni ECG in corrispondenza delle crisi.

La paziente ha eseguito approfondimento anticorpale su siero per malattie reumatologiche ed encefalopatie autoimmuni, risultato negativo. Il profilo cognitivo si mantiene entro i limiti della norma ai test neuropsicologici.

È stata quindi indirizzata ad iter prechirurgico e durante il monitoraggio Video-EEG sono state registrate crisi ad origine temporale sinistra. Le RM encefalo hanno mostrato nel tempo una modesta atrofia corticale in assenza di alterazioni focali; la PET cerebrale non ha evidenziato significative aree di ipometabolismo.

Presentiamo questo caso per discutere:

- l'inquadramento eziologico di questa epilessia;
- l'associazione tra epilessia e poliendocrinopatie;
- le indicazioni e le possibilità di successo ed i rischi della chirurgia dell'epilessia in presenza di significative comorbidità.

Bibliografia

1. Amanat M, Thijs RD, Salehi M, Sander JW, "Seizures as a clinical manifestation in somatic autoimmune disorders", *Seizure* 2019 Jan; 64:59-64;
2. Mariani V, Revay M, D'Orio P, Rizzi M, Pelliccia V, Nichelatti M, Bottini G, Nobili L, Tassi L, Cossu M, "Prognostic factors of postoperative seizure outcome in patients with temporal lobe epilepsy and normal magnetic resonance imaging", *J Neurol.* 2019 Sep, 266(9): 2144-2156.

Encefalite da Ac anti-GABA_b1: una causa rara di epilessia temporale farmacoresistente

L. Volpi¹, M. Tappatà¹, P. Riguzzi¹, R. Pantieri¹, E. Pasini², F. Santoro¹, S. Magarelli¹, R. Michelucci¹

¹IRCCS ISNB Ospedale Bellaria, Bologna

²IRCCS ISNB Ospedale Maggiore, Bologna

Le encefaliti da Ac anti-GABA_bR rappresentano una causa estremamente rara di epilessia e si associano nel 50% dei casi a microcitomi polmonari¹. La diagnosi precoce è quindi essenziale per un trattamento efficace di tali condizioni.

La signora M.R.B., di 58 anni, veniva ricoverata per crisi, esordite 5 anni prima, caratterizzate da stato confusionale ed automatismi degli arti superiori, a lato alternante, resistenti ai farmaci antiepilettici, in associazione ad un insidioso e progressivo difetto mnemonico. Due anni prima, per il riscontro di alterazione di segnale alla RM cerebrale, era stata sottoposta a biopsia temporale sinistra, che aveva rivelato la natura “infiammatoria” della “lesione”. Alla video-EEG abbiamo registrato 3 episodi, riferibili a crisi epilettiche ad esordio temporale (in 2 casi ad esordio sinistro, in uno destro). La RM ha mostrato un’alterazione di segnale temporo-mesiale bilaterale. Nell’ipotesi di un’eziologia autoimmune abbiamo eseguito uno screening neoplastico, che ha portato all’evidenza di un microcitoma. La paziente è stata quindi sottoposta a plasmaferesi che ha condotto al controllo delle crisi, ben prima che pervenisse la positività per anti-GABA_bR.

In caso di epilessie temporali anche di lunga data, farmacoresistenti, che si associano a graduale disturbo cognitivo, l’eziologia autoimmune deve essere presa precocemente in considerazione, in particolare in presenza di alterazioni di segnale di incerta interpretazione in sede temporale alla RM. In questi casi la video-EEG può documentare il coinvolgimento in modo alterno dei lobi temporali. La dimostrazione di Ac anti-GABA_bR comporta il forte sospetto di microcitoma e impone un trattamento immunomodulante e oncologico.

Bibliografia

1. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, Hoda MA, Laszlo V, Ankersmit HJ, Harms L, Boyero S, de Felipe A, Saiz A, Dalmau J, Graus F. Encephalitis and GABA_B receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013 Oct 22;81(17):1500-6.

Lesioni corticali monolaterali iperintense in FLAIR nell'encefalite associata ad anticorpi anti-MOG con crisi epilettiche

R. Renna¹, A. Ranieri¹, G. Alfieri¹, G. Maniscalco¹, M. Napolitano¹, V. Manzo¹

¹UOSC Neurologia – Stroke Unit, AORN Cardarelli, Napoli

L'encefalite unilaterale anti-MOG è una condizione rara, caratterizzata da crisi epilettiche, iperintensità corticale unilaterale in FLAIR e positività degli anticorpi anti MOG-IgG.[1-2]

Una giovane di 18 anni si presentava per clonie subcontinue all'emivolto sinistro, seguite da perdita di coscienza con scosse tonico-cloniche diffuse. Nella settimana precedente aveva presentato cefalea. Riportava, inoltre, una storia di neurite ottica retrobulbare occorsa 5 mesi prima, allorquando, praticava:
-RMN dell'encefalo: ...alterazione di segnale del nervo ottico sinistro fino al chiasma;
-ricerca anticorpi anti-MOG: positivi.

La paziente veniva sottoposta a metilprednisolone 1 g ev per 5 giorni, con beneficio clinico.

Esame Neurologico: paziente soporosa. Emiparesi facio-brachiale sinistra a prevalente espressione brachiale. Eloquio impastato. Segno di morsus linguae.

Esami Neurofisiologici: EEG: continue gravi anomalie lente focali sulle derivazioni emisferiche destre.

EEG a 48 h: attività elettrica cerebrale diffusamente mal regolata e rallentata, con continue gravi anomalie lente focali sulle derivazioni emisferiche destre.

Neuroimmagini: RMN encefalo: ...aspetto rigonfio, iperintenso in FLAIR, della corteccia emisferica dx...Iperintensi in FLAIR i solchi contigui da congestione leptomeninga, con modica impregnazione contrastografica.

Levetiracetam 2000 mg e lacosamide 200 mg/die. Inoltre, veniva somministrato bolo steroideo con beneficio clinico.

Il caso descritto è uno dei pochi riconosciuti di "Flair-hyperintense lesions in Anti-MOG-associated-Encephalitis with Seizures" (FLAMES). Le FLAMES corticali monolaterali sono un marker radiologico di encefalite anti-MOG. Caratteristiche cliniche tipiche di tale sindrome sono: crisi epilettiche, cefalea, febbre e sintomi corticali focali. La sindrome è altamente responsiva agli steroidi che devono essere iniziati prontamente insieme alla terapia antiepilettica.

Bibliografia

1. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E et al (2018) Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology* 90(21):e1858–e1869
2. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T et al (2017) MOG antibodypositive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(2):e322



- 11:45 – 13:00** **Epilettologia dell'età evolutiva – I parte**
Moderatori: *F. Ragona (Milano), V. Sciruicchio (Bari)*
- Presentazione di casi clinici*
- 11:45** **Epilessia mioclonica progressiva (atassia, atrofia cerebellare, mioclono, corticale) con esordio tipo FIRES**
M.E. Santarone, V. Sciruicchio, N. Specchio, F. Vigevano, L. Fusco (Roma, Bari)
- 12:00** **Un caso di epilessia parziale continua di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico**
A. Ferretti, M. Trivisano, L. de Palma, N. Pietrafusa, M.C. Rossi-Espagnet, D. Longo, C. Calabrese, G. Carfi Pavia, I. Tondo, S. Cappelletti, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)
- 12:15** **Stato di male focale in ischemia cerebrale in una bambina di 8 mesi con Neurofibromatosi 1**
S. Zambrano, C. Parazzini, M. Pavanello, A. Cama, I. Fiocchi, P. Veggiotti (Milano, Genova)
- 12:30** **Un caso di encefalopatia associata a mutazione SCN8A**
R. Solazzi, B. Castellotti, L. Canafoglia, F. Ragona, E. Freri, C. Gellera, T. Granata (Milano)
- 12:45** **SPATA5. Una nuova mutazione, un particolare pattern elettroclinico critico alternante**
C. Zanus, L. Musante, F. Faletta, E. Muzzi, M. Carrozzi, P. Costa (Trieste)
- 13:00 – 14:00** Pausa pranzo



Epilessia mioclonica progressiva (atassia, atrofia cerebellare, mioclono, corticale) con esordio tipo FIRES

M.E. Santarone¹, V. Sciruicchio², N. Specchio¹, F. Vigevano¹, L. Fusco¹

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

²*Centro Epilessia ed EEG dell'Età Evolutiva, Policlinico Ospedaliero San Paolo, Bari*

Paziente femmina di 13 anni con stato clinico attuale di demenza, sindrome extrapiramidale (con amimia, bradicinesia), atassia, epilessia con crisi miocloniche. Storia clinica progressiva dall'età di 6 anni e 3 mesi allorché gli insegnanti iniziarono a segnalare peggioramento del rendimento scolastico. A 6 anni e 4 mesi, episodio di malessere con febbre e cefalea, seguito dopo due giorni da alterazione della responsività in apiressia, per cui veniva ricoverata presso Ospedale Giovanni XXIII di Bari. Durante il ricovero, esordio di crisi convulsive e successivo stato epilettico perdurato per due settimane e trattato con farmaci di I, II e III livello e plasmaferesi. Durante la degenza sono stati eseguiti esami infettivologici su sangue e su liquor e ricerca autoanticorpi anti-antigeni neuronali su liquor nel sospetto di encefalite immunomediata, risultati negativi. Alla dimissione, immediatamente evidente una regressione cognitiva e comportamentale, successivamente progredita fino alla disabilità intellettiva grave. Sviluppo di un'epilessia farmaco-resistente. Giunge presso la nostra neurologia all'età di 12 anni e 5 mesi, per rivalutazione diagnostico-terapeutica.

- Esame neurologico: vigile, amimica, averbale, bradicinetica, ipotono assiale, ROT normoevocabili, mioclono pressochè continuo a carico dell'arto superiore sinistro.
- La videoEEG ha documentato attività cerebrale elettrica lenta, disorganizzata, con presenza in veglia di sequenze di complessi lenti periodici e assenza di fotosensibilità.
- PEV ed ERG nella norma
- assenza di PESS giganti.
- La RM encefalo documentava discreta atrofia cerebellare.

Gli esami metabolici su sangue e liquor sono risultati nei limiti di norma. In corso pannello NGS epilessie e analisi espansione di triplette gene ATN1.



Un caso di epilessia parziale continua di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico

A. Ferretti¹, M. Trivisano¹, L. de Palma¹, N. Pietrafusa¹, M.C. Rossi-Espagnet², D. Longo²,
C. Calabrese¹, G. Carfi Pavia¹, I. Tondo¹, S. Cappelletti¹, F. Vigevano³, N. Specchio¹

¹Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Unità di Neuroradiologia, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Ragazzo di 13 anni, mancino, anamnesi remota e familiare non contributiva, riferito da sempre impaccio motorio.

A 12 anni insorgenza di mioclonie del II dito mano destra, inizialmente episodi brevi e sporadici, poi sempre più persistenti. Due mesi dopo comparsa di mioclonie peribuccali a destra ad andamento subcontinuo, associate a tre crisi focali motorie coinvolgenti l'emisoma destro con consapevolezza conservata.

La prima RM encefalo ha mostrato in sede precentrale-centrale sinistra un'area di ipersegnale nelle sequenze T2 pesate senza incremento post-mdc né restrizione in diffusione, non più riscontrata ai successivi esami. Una PET-FDG cerebrale (eseguita in corso di mioclonie subcontinue peribuccali) ha mostrato un ipermetabolismo nella medesima sede. L'EEG é caratterizzato da un mioclono aritmico a media frequenza a carico della muscolatura dell'emivolto destro, pressoché continuo in veglia, che si riduce con l'addormentamento fino alla scomparsa in NREM II.

Nel sospetto di una forma immunomediata, ha eseguito rachicentesi con esame chimico-fisico e lattato nella norma; evidenza di un quadro oligoclonale associato alla presenza di almeno tre bande di tipo IgG solo nel liquor (profilo tipo 3), autoanticorpi su liquor e siero risultati negativi. Dal punto di vista terapeutico ha assunto senza sostanziale beneficio: VPA, DZP, CBZ, TPM, CLZ. Un ciclo ad alte dosi di metilprednisolone non ha dato beneficio.

Attualmente persistono mioclonie peribuccali a destra continue-subcontinue senza deficit neurologici focali. In corso esoma e ricerca di anticorpi su neuropilo.

Si presenta tale caso clinico per condividere futuro iter diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

1. Mameniski R, Wolf P (2017): *Epilepsia partialis continua: a review. Seizure 44: 74-*

Stato di male focale in ischemia cerebrale in una bambina di 8 mesi con Neurofibromatosi 1

S. Zambrano¹, C. Parazzini², M. Pavanello³, A. Cama³, I. Fiocchi¹, P. Veggiotti¹

¹UOC di Neurologia pediatrica, P.O. V. Buzzi, ASST FBF Sacco, Milano

²UOC di Radiologia e Neuroradiologia pediatrica, P.O. V. Buzzi, ASST FBF Sacco, Milano

³UOC di Neurochirurgia pediatrica, IRCCS Ist. G. Gaslini, Genova

La Neurofibromatosi 1 è una sindrome neurocutanea, clinicamente eterogenea, dovuta alla mutazione del gene oncosoppressore NF1 (17q11.2). Nel 50% dei casi è ereditata da un genitore (trasmissione AD). Comprende alterazioni oculo-cutanee, neoplasie delle guaine mieliniche, anomalie scheletriche, deficit cognitivi, crisi epilettiche, vasculopatie. La diagnosi è posta con almeno 2 criteri maggiori, che sono età-dipendenti e scarsamente sensibili nell'infante. L'esecuzione della RMN-encefalo è guidata dal sospetto clinico.

Bambina di 8 mesi, sana. Esegue un accesso in PS per febbre, vomito e tosse. Torna 3 giorni dopo per comparsa, in apiressia, di crisi epilettiche caratterizzate da deviazione di capo-occhi a sinistra e clonie ai 4 arti. All'obiettività: emiparesi sinistra, esantema vescicolare e 6 macchie cutanee caffelatte. Madre con Neurofibromatosi 1. Sierologia Coxsackievirus positiva, EEG: focalità centro-temporo-occipitale destra, RMN-encefalo: iperintensità temporo-parietale destra. Somministrati: DZM, PB, PHT. Successivamente trasferita da noi per crisi emicloniche subentranti, emiparesi sinistra post-critica e verosimile Neurofibromatosi 1. Holter-EEG: stato di male focale destro. In diagnosi differenziale: tromboembolismo, encefalite, vasculite infettiva, encefalopatia epilettica. Indagini liquorali e cardioemboliche: negative. RMN-encefalo+Angio-RMN: lesioni ischemiche asincrone in emisfero destro in stenosi dell'ICA ipsilaterale e assottigliamento di BA e PCA destra.

Il 2,5-6% dei pazienti affetti da Neurofibromatosi 1 presenta una arteriopatia cerebrale progressiva, spesso misconosciuta, che può manifestarsi con crisi epilettiche/stato di male e/o eventi ischemici (TIA/ictus).

La latenza diagnostica può essere cruciale.

Bibliografia

1. Duat-Rodríguez A, Carceller Lechón F., López Pino M.Á., Rodríguez Fernández C., González-Gutiérrez-Solana L. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatric Neurology*. 2014 Jan;50(1):96-8
2. Ibrahim D.M., Tamargo R.J., Ahn E.S. Moyamoya disease in children. *Childs Nervous System*. 2010 Oct;26(10):1297-308
3. Serafini N.B., Serafini C.B., Vinhas A.S., Godinho M.B. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis type 1 in a pediatric patient. *An Bras Dermatol*. 2017 Nov-Dec;92(6):870-873

Un caso di encefalopatia associata a mutazione SCN8A

R. Solazzi¹, B. Castellotti², L. Canafoglia³, F. Ragona¹, E. Frerì¹, C. Gellerà², T. Granata¹

¹Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

²Unità di Genetica delle malattie metaboliche e neurodegenerative, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³Unità di Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Lo spettro fenotipico associato a mutazioni del gene SCN8A è in progressiva espansione. Descriviamo il caso di un bambino con riscontro di variante patogenetica *de novo* del gene SCN8A la cui presentazione clinica precoce è stata caratterizzata da manifestazioni parossistiche di difficile inquadramento clinico.

Unicogenito, genitori non consanguinei, familiarità negativa e storia pre-perinatale muta. Lieve ritardo psicomotorio e descrizione di frequenti cadute all'acquisizione della deambulazione autonoma. All'età di 14 mesi prime manifestazioni parossistiche in corso di febbre caratterizzate da fugace ipertono degli arti superiori associato a lievi ipercinesie degli arti, estensione del capo, sguardo fisso senza chiara pdc, caduta a terra all'indietro. Successiva comparsa, dall'età di circa 18 mesi, di episodi di arresto psicomotorio con deviazione oculare coniugata verso l'alto, a frequenza ingravescente fino a divenire pluriquotidiana.

Esame Neurologico: Esotropia alternante. Progressiva evidenza di atassia.

Esami Neurofisiologici: EEG inizialmente normale; dall'età di 30 mesi evidenza di attività lenta ritmica prevalente sulle regioni posteriori, talora tendente alla diffusione, con sequenze di ampie onde theta/delta spesso coincidenti con rallentamento o arresto dell'attività in corso e riduzione dello stato di vigilanza. Presenti inoltre, in veglia e sonno, anomalie epilettiformi a localizzazione posteriore bilaterale. Documentate all'EMG mioclonie degli arti.

Neuroimmagini: RM encefalo: megacisterna magna.

Terapia: Acido valproico.

Verranno discusse la presentazione clinica precoce e le caratteristiche elettrocliniche del caso, anche alla luce dei nuovi dati di letteratura sui differenti fenotipi associati a mutazioni SCN8A^{1,2}.

Bibliografia

1. Johannesen KM, Gardella E, Encinas AC, Lehesjoki AE, Linnankivi T, Petersen MB, et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia*. 2019 May;60(5):830-844. doi: 10.1111/epi.14705. Epub 2019 Apr 10.
2. Denis J, Villeneuve N, Cacciagli P, Mignon-Ravix C, Lacoste C, Lefranc J, et al. Clinical study of 19 patients with SCN8A-related epilepsy: Two modes of onset regarding EEG and seizures. *Epilepsia*. 2019 May;60(5):845-856. doi: 10.1111/epi.14727. Epub 2019 Apr 26. Riferimenti



SPATA5. Una nuova mutazione, un particolare pattern elettroclinico critico alternante

C. Zanus, L. Musante, F. Faletta, E. Muzzi, M. Carrozzi, P. Costa

IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Sono stati sino ad ora riportati in letteratura 37 pazienti con encefalopatia epilettica ad esordio precoce associata a mutazioni di SPATA5, gene che si ipotizza avere un ruolo nell'integrità mitocondriale con un'influenza nello sviluppo sinaptico e nella plasticità. Le caratteristiche fenotipiche comuni sono: grave compromissione neurologica, disabilità intellettiva, epilessia farmaco-resistente, perdita di udito.

Descriviamo il caso di un bambino di 8 anni con nuova mutazione di SPATA5 e quadro di encefalopatia epilettica con pattern di movimenti oculari complessi in associazione a spasmi epilettici, deficit visivo e perdita di udito.

Esame Neurologico: il bambino presenta attualmente una grave compromissione cognitiva e una tetraparesi aposturale con caratteristiche distonico-discinetiche.

Esami Neurofisiologici: l'EEG intrecritico era disorganizzato, con attività lenta e parossistica multifocale prevalente sulle aree posteriori. L'EEG critico era caratterizzato da interruzione dell'attività lenta e parossistica e comparsa di brevi sequenze di attività rapida di bassa ampiezza che si alternavano da un emisfero all'altro in concomitanza a crisi a minima espressività con movimenti oculari.

Neuroimmagini: la RM dell'encefalo mostra una lieve riduzione di spessore della sostanza bianca, più evidente in sede posteriore periventricolare e sottocorticale e un assottigliamento del corpo calloso.

All'esordio il bambino è stato trattato con ciclo di ACTH. Successivi schemi terapeutici, con valproato, zonisamide, vigabatrin, topiramato, lamotrigina, fenobarbital, e la dieta chetogena sono risultati parzialmente efficaci. Il bambino è attualmente in terapia con perampanel.

Portiamo alla discussione il fenotipo elettro-clinico come possibile contributo alla definizione della correlazione fenotipo-genotipo nelle mutazioni di SPATA5.

Bibliografia

1. *Tanaka et al. Mutations in SPATA5 Are Associated with Microcephaly, Intellectual Disability, Seizures, and Hearing Loss. Am J Hum Genet. 2015 Sep 3;97(3):457-64.*
2. *Papuc et al. The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: a combined whole-exome sequencing and copy number study. Eur J Hum Genet. 2019 Mar;27(3):408-421.*
3. *Tarodo SG, Nguyen T, Ranza E, Vulliamoz S, Korff CM. A triad of infantile spasms, nystagmus and a focal tonic seizure. Epileptic Disord. 2018 Aug 1;20(4):295-300.*



14:00 – 15:30 Epilettologia dell'età evolutiva – II parte

Moderatori: *F. Ragona (Milano), V. Scirucchio (Bari)*

Presentazione di casi clinici

- 14:00 Epilessia farmacoresistente a esordio precoce (crisi in cluster e modesta sensibilità alla febbre) in una paziente femmina con ritardo mentale grave. Un altro caso di mutazioni di PCDH19?**
L. Parmeggiani, F. Stanzial, S. Pellegrin, E. Menna, M. Salandin (Bolzano)
- 14:15 Nistagmo, ipovisione, attività parossistica occipitale sub-continua e crisi epilettiche: quali possibili correlazioni?**
E. Santangelo, J. Proietti, T. Lo Barco, R. Solazzi, V. Vantaggiato, E. Parrini, G. Cantalupo, B. Dalla Bernardina, E. Fontana (Verona, Milano, Firenze)
- 14:30 Crisi ipermotorie all'esordio in una lattante di 3 mesi con un pattern critico elettroclinico dubbio per manifestazioni di natura epilettica**
D. Gualandris, S. Zambrano, G. Rendo, V. Fabiano, E. Alfei, S. Masnada, S. Olivotto, P. Veggiotti, M. Mastrangelo (Milano)
- 14:45 Sindrome di West atipica con rapida evoluzione in Sindrome di Lennox-Gastaut? Un caso a eziologia in fase di determinazione**
M.C. Saia, A.G. Nicotera, G. Amore, G. Spoto, D. Dicanio, R.A. Isgrò, M. Vinci, F. Cali, N. Calabrò, E.G. Lo Re, M. Bonsignore, M. Spanò, G. Di Rosa (Messina, Troina)
- 15:00 Miglioramento elettroclinico con zonisamide in un caso di sindrome da cromosoma 20 ad anello**
L. Pasca, S. Parravicini, C. Varesio, M. Totaro, M. Zanaboni, S. Gana, E. Rognone, G. Papalia, V. De Giorgis (Pavia)
- 15:15 Epilessia associata a SSRI: un caso di mioclono epilettico farmaco-indotto**
G. Magli, M. Conti, M. Fadda, G. Luzzu, S. Muzzu, S. Sotgiu, S. Casellato (Sassari)



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

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

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

²Servizio di Consulenza Genetica – Ospedale di Bolzano, Bolzano

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

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

Esame Neurologico: Ritardo mentale grave, paraparesi spastica.

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

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

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

Peramanel, Lacosamide, Nitrazepam

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

Bibliografia

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



Nistagmo, ipovisione, attività parossistica occipitale sub-continua e crisi epilettiche: quali possibili correlazioni?

E. Santangelo¹, J. Proietti¹, T. Lo Barco¹, R. Solazzi², V. Vantaggiato¹, E. Parrini³, G. Cantalupo^{1,4}, B. Dalla Bernardina⁴, E. Fontana^{1,4}

¹*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona – AOUI, Verona*

²*Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

³*Laboratorio di Neurogenetica, Unità di Neurologia Pediatrica – Ospedale Meyer, Firenze*

⁴*Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona*

Paziente di 7 anni. Perinatalità e sviluppo psicomotorio nella norma. Riferiti pregressi episodi emiconvulsivi in cluster nel padre, in assenza di anomalie EEG.

A 1 anno e 7 mesi, esordio di crisi focali a frequenza pluriannuale, con comparsa, ai controlli video-EEG seriati eseguiti nel corso degli anni, di una progressiva evoluzione verso un'attività parossistica sub-continua a carico delle regioni posteriori dei due emisferi; successivamente, comparsa di assenze atipiche.

A *latere*, dai 3 anni di età, comparsa di difficoltà visive con ipermetropia non correggibile e successivo progressivo calo del visus associato a nistagmo coniugato prevalentemente ciclotionale. FOO, ERG ed OCT nella norma, alterata conduzione retroretinica ai PEV.

Le indagini neuroradiologiche ripetute nel corso del tempo hanno documentato unicamente aree di aumentata intensità di segnale a carico della sostanza bianca periventricolare, presenti prima dell'esordio della sintomatologia visiva e stabili.

A livello neuropsicologico, quadro cognitivo sempre nella norma, con progressiva caduta negli anni nelle sub-scale influenzate dal deficit visivo. Riscontro di due VOUS in eterozigosi a carico dei geni MTOR e FGF12, ereditate rispettivamente dalla madre e dal padre.

Attualmente, quadro elettroclinico caratterizzato da ipovisione e nistagmo stabili nel tempo, crisi focali ed assenze atipiche controllate da trattamento farmacologico in atto, ma persistenza di attività parossistica farmaco-resistente ad andamento sub-continuo in sede emisferica occipitale bilateralmente.

Si portano gli elementi elettroclinici, neurofisiologici e neuroradiologici alla discussione, al fine di valutare la possibile correlazione eziologica, fisiopatologica e temporale tra il quadro epilettologico ed il disturbo visivo, ed acquisire suggerimenti sul piano del trattamento farmacologico.

Crisi ipermotorie all'esordio in una lattante di 3 mesi con un pattern critico elettroclinico dubbio per manifestazioni di natura epilettica

D. Gualandris¹, S. Zambrano¹, G. Rendo², V. Fabiano², E. Alfei¹, S. Masnada¹, S. Olivotto¹, P. Veggiotti¹, M. Mastrangelo¹

¹*UOC Neurologia Pediatrica – Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST FBF Sacco, Milano*

²*Clinica Pediatrica – Università degli studi di Milano – Ospedale dei Bambini V. Buzzi, ASST FBF Sacco, Milano*

A fronte di un evento parossistico, il suo riconoscimento come “di natura epilettica” (1,2) e la definizione del “tipo di crisi” (1,3) sono i momenti iniziali che devono guidare il percorso diagnostico-gestionale e terapeutico del paziente. La registrazione EEG dell'evento è indispensabile, ma non sempre la documentazione “video” è disponibile.

Lattante sana di 3 mesi: in assenza di apparenti eventi acuti, esordio di episodi parossistici isolati descritti come generalizzati tonico-clonici, con cianosi al volto e scialorrea. Impostata terapia con VPA e piridossina con persistenza degli episodi in grappoli al mattino o la sera. Successivamente, comparsa di episodi parossistici in veglia o sonno, a semiologia variabile, caratterizzati da perdita di consapevolezza, ipotonia generalizzata, apnea, desaturazione e bradicardia, talora preceduti da movimenti caotici agli arti, di durata inferiore a 2 minuti e a frequenza variabile (fino a 10 episodi in grappolo); talvolta associati a gastroenterite o vomito. Con l'introduzione di PB e poi di CBZ, prima in associazione e poi in monoterapia, riduzione ma non interruzione degli episodi. La bambina è tuttora in terapia con CBZ e diazepam.

Al di fuori degli eventi, buone condizioni generali. Esami ematochimici, infettivologici, metabolici, neuroimaging, studio cardiologico (ecocardiogramma, ECG, loop recorder), analisi di un pannello di geni correlati ad epilessia (156 geni): negativi.

Si mostrano i monitoraggi EEG/poligrafici nei quali sono registrati gli eventi.

Presentiamo il caso per discutere del pattern elettroclinico critico, le cui caratteristiche peculiari non sembrano suggestive per una manifestazione di natura epilettica, ipotizzando invece una patogenesi vegetativa (con ipotensione, ipoperfusione, anossia cerebrale).

Bibliografia

- 1. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Robert S. Fisher et al. Epilepsia, 2017 Apr;58(4):531-542*
- 2. Semiological seizure classification. Luders H, et al. Epilepsia 1998;39:1006-1013.*
- 3. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Ingrid E. Scheffer et al., Epilepsia, 2017 Apr;58(4):512-521*

Sindrome di West atipica con rapida evoluzione in Sindrome di Lennox-Gastaut? Un caso a eziologia in fase di determinazione

M.C. Saia¹, A.G. Nicotera¹, G. Amore¹, G. Spoto¹, D. Dicanio¹, R.A. Isgrò¹, M. Vinci², F. Calì², N. Calabrò¹, E.G. Lo Re¹, M. Bonsignore¹, M. Spanò¹, G. Di Rosa¹

¹Dipartimento di patologia umana e dell'età adulta ed evolutiva "Gaetano Berresi", UOC di Neuropsichiatria Infantile, Università di Messina, Messina

²Oasi Research Institute- IRCCS, Troina

Maschio di 17 mesi, con esordio clinico a 5 mesi di spasmi in flessione-estensione e progressiva regressione neurocognitiva.

A 8 mesi giunge alla nostra osservazione per associazione di crisi focali a componente tonico-clonica. Posta diagnosi di Sindrome di West atipica (EEG: ipsaritmia modificata), sono stati avviati AEDs (vitamina B6, vigabatrin e nitrazepam) con parziale beneficio. Introdotti topiramato, clonazepam ed effettuato ciclo di ACTH con netto miglioramento elettro-clinico.

A 11 mesi: ripresa di spasmi in flessione, crisi focali ed insorgenza di crisi di head-drop e deviazione dello sguardo. Lo switch da topiramato a lacosamide ha determinato silenzio critico per due mesi.

A 17 mesi: ripresa di spasmi, delle crisi di head-drop, crisi "toniche" con postura tipo assorizomelica e mioclonie palpebrali. Quadro EEG: background lento con complessi P-OL alto-voltate sulle regioni parieto-temporali bilateralmente ed attività rapida sulle regioni fronto-temporali bilaterali in sonno e veglia. Nonostante le modifiche farmacologiche, solo un secondo ciclo di ACTH-depot ha determinato silenzio critico.

Quadro neurologico: grave ritardo psicomotorio, ipotonia generalizzata, incostante partecipazione ambientale. Tra le indagini eseguite: due RMN encefalo (negative: ad 8 e 14 mesi), esami metabolici e genetici (NGS epilessia: variante missense c.698C>T su NEDD4L - in corso verifica sui genitori; in attesa: esoma clinico).

In letteratura sono stati descritti 2 pazienti con mutazioni nel dominio HECT del gene NEDDL4 (stesso dominio del nostro paziente) con spasmi infantili, ma con eterotopie periventricolare e/o polimicrogiria.

In attesa delle ulteriori indagini in corso, l'evoluzione elettroclinica del nostro paziente potrebbe in atto deporre per un fenotipo di Lennox-Gastaut-like.

Bibliografia

1. Broix L, et al. Mutations in the HECT domain of NEDD4L lead to AKT-mTOR pathway deregulation and cause periventricular nodular heterotopia. *Nat Genet.* 2016 Nov;48(11):1349-1358. doi: 10.1038/ng.3676. Epub 2016 Oct 3. PubMed PMID: 27694961; PubMed Central PMCID: PMC5086093.
2. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. Mastrangelo M. *Neuropediatrics.* 2017 Jun;48(3):143-151. doi: 10.1055/s-0037-1601324. Epub 2017 Mar 27. Review.

Miglioramento elettroclinico con zonisamide in un caso di sindrome da cromosoma 20 ad anello

L. Pasca^{1,2}, S. Parravicini^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, M. Totaro^{1,2}, M. Zanaboni¹, S. Gana⁴, E. Rognone³, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

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

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

³*Reparto di Neuroradiologia, Centro di Ricerca RMN 3T, IRCCS Mondino, Pavia*

⁴*Centro di Genomica e Post-genomica, IRCCS Mondino, Pavia*

La sindrome da cromosoma 20 ad anello è caratterizzata da crisi farmacoresistenti per lo più focali in veglia e sonno, disabilità intellettiva e impairment neuropsicologico manifesti all'esordio dell'epilessia. Le caratteristiche elettrocliniche, che suggeriscono un coinvolgimento dei lobi frontali e dei nuclei della base (1), dovrebbero supportare il sospetto diagnostico.

Paziente di 12 anni con anamnesi muta salvo riscontro di disturbo dell'apprendimento specifico e parametri auxologici inferiori al 3°p. Comparsa acuta di crisi motorie focali pluriquotidiane con tracciato EEG caratterizzato da attività epilettiforme continua, parzialmente attenuata dopo somministrazione orale di midazolam. Nell'assessment diagnostico sono stati previsti una valutazione neuropsicologica (QIT62, deficit delle funzioni esecutive) e test citogenetico con riscontro di cromosoma 20 ad anello in 34 metafasi su 100.

Esame neurologico: nella norma, si segnala impulsività e latenza nelle risposte.

Esami Neurofisiologici: l'EEG interictale e ictale hanno mostrato rispettivamente: attività continua di punta onda lenta di grande ampiezza nelle regioni frontali in veglia e sonno e attività delta seguita da attività rapida frontale di basso voltaggio reclutante.

Neuroimmagini: la risonanza magnetica encefalo non ha evidenziato anomalie strutturali, si segnala alla sequenza arterial spin labeling iperperfusione delle regioni anteriori.

Parziale beneficio con acido valproico e lamotrigina, combinazione d'elezione in letteratura(2); il trattamento è stato ampliato a clobazam, levetiracetam, etosuccimide e zonisamide.

Il riconoscimento precoce della sindrome e un trattamento aggressivo potrebbero attenuare il deterioramento cognitivo associato. Riportiamo un significativo miglioramento elettroclinico con l'introduzione di zonisamide a dosaggio standard. La possibile efficacia di zonisamide potrebbe essere ascritta alla prevenzione della deplezione di dopamina.

Bibliografia

1. *A.Vignoli, MP. Canevini, F. Darra et al, 'Ring chromosome 20 syndrome: A link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children' Epilepsia, 50(11):2420-2427, 2009*
2. *A.B. Gago-Veiga, R. Toledano, I. García-Morales et al. 'Specificity of electroclinical features in the diagnosis of ring chromosome 20' Epilepsy & Behavior 80 (2018) 215-220*



Epilessia associata a SSRI: un caso di mioclono epilettico farmaco-indotto

G. Magli, M. Conti, M. Fadda, G. Luzzu, S. Muzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia in Età Evolutiva, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Sassari

Le crisi epilettiche sono un importante effetto collaterale dei farmaci SSRI, sebbene sia scarsa la descrizione analitica dei reperti clinici ed elettroencefalografici. Approfondiamo quindi il caso di un'adolescente che ha manifestato mioclonie ed alterazioni EEG dopo l'assunzione di sertralina.

M. L., 16 anni, ricoverata presso la Neuropsichiatria Infantile di Sassari per ansia e deflessione del tono dell'umore. Familiarità per ansia e disturbo dello spettro autistico. Anamnesi fisiologica normale. Anamnesi patologica: ansia e attacchi di panico; epigastralgia, nausea. Uso cronico di cannabinoidi (87 ng/mL all'ingresso e rimasti elevati durante la degenza). Riferisce, da un anno, episodi caratterizzati da nausea ascendente, sensazione di déjà-vu e di essere distante dalla realtà, della durata di un minuto, seguiti da astenia e sonnolenza, evocanti un'epilessia temporo-mesiale. Esegue un EEG in terza giornata di ricovero: nei limiti. Viene introdotta sertralina 25 mg/die, aumentata a 50 mg/die in 13° giornata. Nei giorni successivi compaiono mioclonie ai cingoli, mai segnalate prima. Ripete EEG che mostra bouffées di PO e PPO 2.5-3 Hz, associate a mioclonie dei deltoidi alla poligrafia; registrata inoltre fotosensibilità di IV grado. Viene ridotta la sertralina con miglioramento della sintomatologia e dell'EEG, su cui permane fotosensibilità. Sospensione della sertralina in 20° giornata, con successiva completa normalizzazione dell'EEG, evidenziando la correlazione tra farmaco e manifestazione epilettiche.

Esame Neurologico: nella norma

Esami Neurofisiologici: non eseguiti

RM encefalo (2016): nella norma

Nessuna terapia.

Sebbene l'associazione tra crisi epilettiche ed SSRI sia documentata in letteratura, le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche restano vaghe. Questo caso offre una dettagliata descrizione ed una iconografia esplicativa.

Bibliografia

1. Steinert T, et al. *Epileptic seizure under antidepressive drug treatment: systematic review. Pharmacopsychiatry, 2018 Jul; 51(4): 121-135.*
2. Saraf M, et al. *Seizure associated with sertraline. Aust N Z J Psychiatry, 1999 Dec; 33(6): 944-5.*
3. Janssen S, et al. *The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. J Neurol, 2017; 264 (8): 1559-1566.*

15:30 – 18:15

Genetica

Moderatori: *L. Canafoglia (Milano), T. Pippucci (Bologna)*

Presentazione di casi clinici

15:30

Manifestazioni parossistiche in cluster in una femmina con mutazione CASK e ipoplasia ponto-cerebellare

N. Zanotta, R. Epifanio, E. Panzeri, F. Arrigoni, C. Zucca (Bosisio Parini)

15:45

Epilessia con crisi tipo spasmo da mutazione del gene PURA

S. Damioli, E.M. Fazzi, G. Milito, P. Accorsi, L. Giordano (Brescia)

16:00

PURA syndrome: fenotipo elettroclinico e call for patients

I. Cursio, N. Ronzano, S. Cossu, M. Asunis, S. Dettori, M. Balzarini, M. Marica, D. Pruna (Cagliari)

16:15

Focus sull'epilessia in un caso con mutazione de novo del gene KAT6A

S. Troisi, G. Cappuccio, N. Brunetti Pierri, A. Torella, V. Nigro, L. Bilo, Telethon Undiagnosed Disease Program (TUDP), A. Coppola (Napoli)

16:30

Stato di male epilettico farmacoresistente in Sindrome di Coffin-Siris da mutazione del gene ARID1B: contributo alla definizione di un nuovo fenotipo epilettologico

J. Proietti, F. Pisani, B. Piccolo, E. Parrini, T. Lo Barco, C. Arcaro, E. Fiorini, E. Fontana, B. Dalla Bernardina, G. Cantalupo (Verona, Parma, Firenze)

16:45

Le basi genetiche e il fenotipo clinico della Sindrome di Kohlschütter-Tönz

C. Cervesi, G.M. Di Marzio, M. Santucci, L. Musante, F. Faletra, C. Zanus, M. Carrozzi, P. Costa (Trieste, Bologna)

17:00

Marcato aggravamento delle BFIS SCN8A-relate durante il trattamento con levetiracetam

E. Musto, T.S. Mieszczanek, K. Johannesen, R.S. Møller, E. Gardella (Roma, Dianalund - DK)

17:15

La diagnosi dopo 18 anni di storia di malattia

E. Freri, B. Castellotti, F. Ragona, R. Solazzi, L. Canafoglia, J.C. DiFrancesco, T. Granata (Milano, Monza)

17:30

Encefalopatia epilettica a esordio precoce: possibile correlazione con variante WWOX

G. Nobile, G. Prato, T. Giacomini, L. Pisciotta, E. De Grandis, P. Striano, F. Zara, V. Capra, M. Severino, L. Nobili, M.M. Mancardi (Genova)

17:45

Epilessia focale con crisi atoniche in un soggetto con microdelezione 15q11.2: quale relazione?

M. Vecchi, V. Morao, E. Osanni, C. Cardarelli, P. Bonanni (Vicenza, Conegliano, Padova)

18:00

Epilessia generalizzata idiopatica come espressione di NF1 "mild"

M. Fanella, A. Morano, J. Fattouch, M. Albin, L.M. Basili, F. Avorio, E. Cerulli Irelli, G. Fisco, F. Barone, A. Pizzuti, G. Mastromoro, M. Manfredi, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma)

18:15 – 18:30

Compilazione modulistica ECM

Manifestazioni parossistiche in cluster in una femmina con mutazione CASK e ipoplasia ponto-cerebellare

N. Zanotta, R. Epifanio*, E. Panzeri°, F. Arrigoni^, C. Zucca**

**UO Neurofisiopatologia, IRCCS “E.Medea”, Bosisio Parini (LC)*

°Laboratorio Biologia Molecolare, IRCCS “E.Medea”, Bosisio Parini (LC)

^CESNE, IRCCS “E.Medea”, Bosisio Parini (LC)

In letteratura sono stati riportati casi femminili con mutazione CASK, microcefalia, ipoplasia pontocerebellare (MIPC) e spasmi epilettici (ES) ad esordio tardivo senza ipsaritmia. Sono stati descritti anche casi con EEG intercritico privo di anomalie epilettiformi.

Bambina di 6 aa (17-05-2013), unicogenita di due genitori sani non consanguinei. Familiarità per CF. Non fatti clinici significativi pre e peri-natali. Buon adattamento neonatale; suzione ipovalida.

A pochi mesi di vita riscontro di rallentamento nella crescita della circonferenza cranica (valore al di sotto del 10 %ile) senza arresto.

Segnalati dall' età di 5 aa 10 mm fenomeni parossistici in cluster al risveglio descritti come “scatti del capo e chiusura degli occhi”, durata complessiva 3-5 min.

Esame Neurologico: microcefalia. Grave tetraparesi con ipotono assiale. Grave disabilità intellettiva. Linguaggio assente.

Esami Neurofisiologici: tracciati EEG, precedenti all'esordio dei fenomeni, privi di anomalie epilettiformi. Registrazione Video-poligrafica di un cluster di fenomeni parossistici al risveglio di incerta interpretazione. RMN encefalo (settembre 2016): quadro di severa ipoplasia ponto-cerebellare. In sede sovratentoriale dubbia lieve riduzione di volume dei talami, per il resto reperti nei limiti di norma.

Genetica: NGS con pannello di geni per patologie neuromotorie (agosto 2019): variante in CASK (c.2155+1G>C>A) probabilmente patologica.

Terapia per ora non instaurata.

Si presenta il pattern elettroclinico registrato per discuterne le caratteristiche neurofisiopatologiche.

Bibliografia

- 1. T.Nakajiri et al. Brain and Development (2015) 37: 919-923.*
- 2. F.Vigevano et al. Brain and Development(2001)23:467-472.*
- 3. F.Bisulli et al. Epilepsia (2002)43 (12): 1559-1563.*



Epilessia con crisi tipo spasmo da mutazione del gene PURA

S. Damioli¹, E.M. Fazzi¹, G. Milito², P. Accorsi², L. Giordano²

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

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

La mutazione del gene PURA è correlata ad una encefalopatia che si presenta con ipotonia neonatale, difficoltà nella alimentazione, ritardo dello sviluppo psicomotorio con assenza di linguaggio e mancata acquisizione della deambulazione autonoma, disabilità intellettiva di grado severo, apnee centrali e ostruttive ricorrenti, crisi epilettiche, movimenti parossistici non epilettici e difficoltà visive.

Riportiamo il caso di una paziente di 17 anni in carico presso la nostra divisione sin dalla nascita per quadro di "encefalopatia, deficit visivo di origine centrale, tetraparesi ipotonica areflessica, disabilità intellettiva di grado severo, microcrania, iposomia, note atassiche e note dismorfiche.

Gli accertamenti neuroradiologici ripetuti hanno mostrato ritardo aspecifico della mielinizzazione

Gli EEG seriati mostravano anomalie di organizzazione in assenza di franche anomalie parossistiche, fino alla comparsa degli episodi tipo spasmo, registrati all'eeg.

Gli accertamenti effettuati (metabolici di base, cariotipo, cgh array, FRAXA, genetica per sindrome di Rett, Glut1) sono risultati negativi.

All'età di 15 anni la paziente ha iniziato a presentare episodi critici a tipo spasmo, registrati durante l'eeg, per cui è stata introdotta terapia con Acido Valproico con riduzione della frequenza degli episodi critici. È stato eseguito pannello NGS di geni associati ad epilessia (A.O. Meyer, Firenze) con riscontro di mutazione del gene PURA

Si segnalano reazioni avverse all'utilizzo di benzodiazepine (Midazolam e Diazepam) caratterizzate da depressione respiratoria con necessità di O₂ terapia, peggioramento dell'ipotonia e difficoltà di suzione della durata di 48 h.

Il nostro è il primo caso di spasmi epilettici ad insorgenza tardiva da mutazione del gene PURA descritto in letteratura.

Bibliografia

1. Reijnders MRF¹, Leventer RJ², Lee BH³, Baralle D^{4,5}, Selber P⁶, Paciorkowski AR³, Hunt D⁴. *GeneReviews Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017 Apr 27.*
2. Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, et al. *J Med Genet, 2018;55:104-113.*
3. Tanaka et al. *2015 Cold Spring Harb Mol Case Stud 1: a000356*

PURA syndrome: fenotipo elettroclinico e call for patients

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

*Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, *Clinica Pediatrica e Malattie Rare.*

Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico A. Cao, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

Mutazioni del gene “Purine-Rich Element Binding Protein A” (PURA) sono responsabili del complesso fenotipo “PURA syndrome”. Descritti 55 casi (uno italiano), con epilessia nel 52%. L'esordio delle crisi è 6 mesi-15 anni, spesso farmacoresistenti; riportati soprattutto spasmi epilettici, crisi atoniche e toniche con evoluzione verso un pattern elettroclinico di Sindrome di Lennox-Gastaut. Descriviamo il fenotipo elettroclinico di un paziente con questa sindrome.

Maschio, 24 anni, alla nascita ipotonia severa, iporeattività, difficoltà di alimentazione, apnee. Evidenti già nei primi anni di vita disabilità intellettiva severa, disturbo del movimento tipo ipotonico/distonico, stereotipie motorie, deficit comunicazione, comportamenti autolesivi. A 12 anni crisi mioclono-atoniche ed assenze in veglia, successivamente crisi toniche in sonno, queste ultime attualmente presenti. Parziale controllo con Acido Valproico soprattutto delle crisi in veglia; inefficaci benzodiazepine ed associazioni tra antiepilettici. Array-CGH (risoluzione 100Kb): normale; pannello NGS epilessia: mutazione de novo gene PURA (c.890dup p.Gln298Alafs19), non descritta finora.

Esame Neurologico: tetraparesi ipotonico/distonica.

Esami Neurofisiologici: EEG scarsamente organizzato. Negli anni, comparsa di ampie punte e complessi punta-onda lenta frontali, in sonno punta-onda lenta bifrontali e generalizzate. Dal 2016 evoluzione fino a pattern Lennox-like. EEG Ottobre 2019: attività di fondo non organizzata. In veglia complessi punta-onda lenta bifrontali, in sonno sequenze di punta-onda lenta generalizzate ad 1,5 c/s.

Neuroimmagini: RM Encefalo 1,5T: atrofia corticale, ipomielinizzazione.

Il fenotipo elettroclinico della “PURA syndrome” è polimorfo e non c'è chiara correlazione genotipo-fenotipo. Tale sindrome è probabilmente sottostimata, l'identificazione di altri pazienti ne migliorerebbe l'inquadramento clinico ed epilettologico.

Bibliografia

1. Bonaglia MC et al. *Molecular Cytogenetics* (2015), 8:89
2. Reijnders MRF, et al. *J Med Genet* (2018); 55:104-113.
3. Y. Qiao et al. *European Journal of Medical Genetics* 62 (2019) 103-108

Focus sull'epilessia in un caso con mutazione de novo del gene KAT6A

S. Troisi¹, G. Cappuccio^{2,3}, N. Brunetti Pierrri^{2,3}, A. Torella^{2,4}, V. Nigro^{2,4}, L. Bilo¹, Telethon Undiagnosed Disease Program (TUDP), A. Coppola¹

¹Dipartimento Testa-Collo, Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, Università Federico II, Napoli

²Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM), Pozzuoli, Napoli

³Dipartimento Scienze Traslazionali, Pediatria, Università Federico II, Napoli

⁴Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Descriviamo il caso di una ragazza di attualmente 17 anni. Genitori non consanguinei, unicogenita. Nascita a termine con parto cesareo da gravidanza gravata da minacce d'aborto. Sepsi neonatale. Severo ritardo dello sviluppo psicomotorio: mancata acquisizione di loquela, deambulazione e controllo sfinterico. Esame obiettivo neurologico: dismorfismi, microcefalia, grave disabilità cognitiva, scoliosi, tetraparesi spastica. Concomitano suscettibilità alle infezioni, febbri ricorrenti, grave sottopeso, amenorrea, disturbi della nutrizione e del sonno, stipsi, un episodio di volvolo intestinale.

A tre mesi insorgenza di crisi emisomiche destre in sonno, talvolta in corso di febbre, pluriquotidiane, brevi, poco responsive ai farmaci antiepilettici (fenobarbital, acido valproico, oxcarbazepina, clonazepam). Dagli 11 anni crisi polimorfe, anche in veglia, plurisettimanali, talora in cluster: assenze atipiche, mioclonie, crisi emisomiche e toniche. A 15 anni stato di male non convulsivo. Gli EEG mostrano attività di fondo rallentata ed anomalie epilettiformi temporo-occipitali, prevalenti a sinistra ed attivate dal sonno. Alla RM encefalo dismorfismo giunzione ponto-mesencefalica, cervelletto con anomala foliazione ed atrofia dei peduncoli, modesta atrofia corticale. Attualmente in terapia con fenobarbital, acido valproico e lacosamide, presenta crisi plurisettimanali. Array-CGH, sequenziamento *MECP2* e pannello NGS per encefalopatie epilettiche: negativi. WES con mutazione *de novo* del gene *KAT6A* (c.4645G>A).

La sindrome da mutazioni di *KAT6A* è stata recentemente descritta in pazienti con disabilità cognitiva e comorbidità internistiche (cardiache, immunologiche, gastrointestinali). L'epilessia è riportata in una minoranza di pazienti e scarsamente caratterizzata. Il nostro caso rispecchia per molti aspetti quanto descritto in letteratura, ma consente per la prima volta un focus, sia clinico che elettroencefalografico, sull'epilessia.

Bibliografia

Tham et al, *KAT6A Syndrome: Genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants*, *The American Journal of Human Genetics* 96, 507–513.

J. Kennedy et al, *Dominant Mutations in KAT6A Cause Intellectual Disability with Recognizable Syndromic Features*, *Genet Med.* 2019 April; 21(4): 850–860

Stato di male epilettico farmacoresistente in Sindrome di Coffin-Siris da mutazione del gene ARID1B: contributo alla definizione di un nuovo fenotipo epilettologico

J. Proietti¹, F. Pisani², B. Piccolo², E. Parrini³, T. Lo Barco¹, C. Arcaro¹, E. Fiorini^{1,4}, E. Fontana^{1,4}, B. Dalla Bernardina⁴, G. Cantalupo^{1,4}

¹U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, Verona

²U.O. di Neuropsichiatria Infantile, AOU di Parma, Parma

³Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria “A. Meyer”, Firenze

⁴Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

Bambino di 3 anni con dismorfismi facciali, ipotono diffuso, ritardo delle acquisizioni motorie e del linguaggio, miopia, criptorchidismo. Alla RM encefalo ipoplasia degli ippocampi, dei nervi ottici e del chiasma, corpo calloso tozzo.

A 1 anno 4 mesi esordio di crisi in apiressia, caratterizzate da arresto psicomotorio, ipertono diffuso e clonie spesso asincrone sui due emisomi, durata 40-80 secondi, da subito pluriquotidiane, in veglia e sonno, farmacoresistenti, aumentate progressivamente in frequenza fino a divenire subentranti, con concomitante regressione delle acquisizioni motorie e relazionali. All'EEG critico scarica coinvolgente il vertice e le aree motorie, in maniera sincrona e asincrona con alterna prevalenza di lato e talora basculamento da un emisfero all'altro. EEG intercritico: attività theta sul vertice e anomalie epilettiformi asincrone sulle regioni centrali.

Crisi controllate da politerapia dopo 45 giorni dall'esordio, con contestuale miglioramento delle condizioni generali. Nei 18 mesi di follow-up un'unica recidiva di crisi, isolata, febbrile.

Riscontro all'esame genetico di variante probabilmente patogenetica c.5547del p.(Leu1850*) in eterozigosi nel gene ARID1B, de novo.

Mutazioni di ARID1B rappresentano la causa più frequente di Sindrome di Coffin-Siris. Un terzo di questi pazienti ha epilessia: in letteratura sono riportati casi con crisi febbrili e afebrili, e un caso di epilessia focale con coinvolgimento delle aree motorie. Non ci sono però ad oggi descrizioni accurate del fenotipo epilettico ARID1B ed in particolare manca documentazione EEG. Il caso in esame può contribuire alla definizione del fenotipo epilettologico, insieme ad altri casi già seguiti presso la nostra unità e ad eventuali casi raccolti nell'ambito LICE.

Bibliografia

1. Van der Sluijs et al, *The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome*, *Genetics in Medicine* 2019;21:1295-1307.
2. Vergano et al, *ARID1B-Related Disorder*, *Gene Reviews* 2019.
3. Bender et al, *Cognitive and Behavioral Functioning in Coffin-Siris Syndrome and Epilepsy: A Case Presentation*, *The Journal of Genetic Psychology*, 2011, 172(1), 56-66.
4. Sonnetz et al, *Coffin-Siris syndrome with café-au-lait spots, obesity and hyperinsulinism caused by a mutation in the ARID1B gene*, *Intractable & Rare Diseases Research*. 2016; 5(3):222-226.



Le basi genetiche e il fenotipo clinico della Sindrome di Kohlschütter-Tönz

C. Cervesi¹, G.M. Di Marzio¹, M. Santucci², L. Musante³, F. Faletra³, C. Zanusi¹, M. Carrozzi¹, P. Costa¹

¹IRCCS Burlo Garofolo - SC Neuropsichiatria Infantile - Trieste

²UOC NPI - IRCCS Istituto Scienze Neurologiche di Bologna; Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³IRCCS Burlo Garofolo - SC Genetica Medica - Trieste

La sindrome di Kohlschütter-Tönz è caratterizzata da encefalopatia epilettica, regressione dello sviluppo, amelogenesi imperfecta, ereditarietà autosomica recessiva ed eterogeneità genetica. La letteratura riporta come causative mutazioni nei geni *ROGDI* e *SLC13A5*.

Descriviamo il fenotipo elettroclinico di una ragazza con una mutazione omozigote a carico del gene *ROGDI* che introduce un codone di stop prematuro nell'mRNA (c.C286T; p.Q96X) e di un ragazzo con due mutazioni in eterozigosi composta in *SLC13A5* (c.C1421T; p.P474L e c.G655A; p.G219R).

Caso 1. Ragazza di 21 anni con disabilità cognitiva profonda, disturbo dello spettro autistico, assenza di linguaggio, deambulazione atassica. Non rilevanti eventi pre-perinatali, sviluppo psicomotorio iniziale nella norma. Epilessia insorta a 9 mesi. Crisi farmacoresistenti, focali, toniche, con caduta, associate a un arresto dello sviluppo neuromotorio e a regressione cognitiva. EEG con anomalie parossistiche a maggiore espressione centrale e anteriore bilaterale, tendenza all'attivazione delle anomalie in sonno. RM con approfondimento dei solchi in sede anteriore e parietale bilaterale senza alterazioni focali.

Caso 2. Ragazzo di 15 anni con disabilità cognitiva grave, intento comunicativo e capacità sociali conservate, tetraparesi distonica. Epilessia insorta in seconda giornata di vita, crisi focali motorie subentranti e stati di male convulsivi e non convulsivi facilitati dalla febbre. EEG all'esordio con anomalie critiche focali, prevalentemente posteriori, e multifocali. Attualmente crisi sporadiche. RM priva di alterazioni significative.

Si sottolineano le specifiche caratteristiche fenotipiche ed elettrocliniche in relazione ai due diversi genotipi, dall'esordio e nel corso del lungo follow-up, quali elementi determinanti la diagnosi differenziale, gli aspetti prognostici e l'approccio terapeutico.

Bibliografia

1. Schossig A, et al. Mutations in *ROGDI* Cause Kohlschütter-Tönz Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2012; 90: 701-707
2. Hardies K et al. Recessive mutations in *SLC13A5* result in a loss of citrate transport and cause neonatal epilepsy, developmental delay and teeth hypoplasia. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3238-50
3. Schossig A, et al. *ASLC13A5* is the second gene associated with Kohlschütter-Tönz syndrome. *J Med Genet* 2017; 54:54-62

Marcato aggravamento delle BFIS SCN8A-relate durante il trattamento con Levetiracetam

E. Musto^{1,2}, T.S. Mieszczanek², K. Johannesen², R.S. Møller², E. Gardella²

¹*UOC Neuropsichiatria infantile Università Cattolica del S. Cuore Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma*

²*Filadelfia Danish Epilepsy Center, Dianalund (Denmark)*

Le mutazioni del gene *SCN8A* sono relate a fenotipi clinici eterogenei, da forme di epilessia benigna ad encefalopatia severa. La maggior parte delle varianti patogene *SCN8A* ha un effetto Gain of function (GoF) e risponde a terapia elettiva con farmaci sodio-bloccanti.

Tra i fenotipi lievi sono riportati casi familiari con crisi infantili benigne (BFIS) eventualmente successivamente associate a discinesie parossistiche (ICCA). Presentiamo il caso di un bambino appartenente ad una famiglia con *SCN8A*-BFIS(c.4447G>A; p.E1483K)¹.

Il bimbo esordisce con crisi focali all'età di 8 mesi, e viene trattato con Valproato e successivamente con Levetiracetam, prima della conferma genetica. Durante il trattamento con Levetiracetam si registra una significativa recrudescenza della frequenza e durata delle crisi epilettiche (pluriquotidiane) e stagnazione dello sviluppo psicomotorio. Alla sospensione del farmaco si registrano silenzio critico e progressi nelle competenze motorie e verbali. Attualmente (18 mesi) in terapia con Carbamazepina, è libero da crisi e presenta un regolare sviluppo psicomotorio.

Nella nostra casistica abbiamo osservato periodi di peggioramento associati ad assunzione di Levetiracetam in pazienti con mutazione *SCN8A* con diversi fenotipi. L'associazione delle famiglie² riporta che l'assunzione di levetiracetam comporterebbe assenza di beneficio clinico o esacerbazione delle crisi epilettiche (90% dei pazienti-dati non pubblicati).

In conclusione, per motivi ancora non noti il trattamento con Levetiracetam può provocare la comparsa di crisi ripetute e prolungate nei pazienti con mutazioni *SCN8A*, anche in un fenotipo benigno. Si conferma l'importanza del test genetico in prima linea nella diagnosi dell'epilessia, per guidare la terapia farmacologica nell'ottica della medicina di precisione³.

Bibliografia

- Gardella E, Becker F, Møller RS, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. Ann Neurol. 2016;79(3):428-436. doi:10.1002/ana.24580*
- SCN8A Interactive Website. SCN8A Interactive Website. <https://www.scn8a.net/>. Accessed October 30, 2019.*
- Møller RS, Johannesen KM. Precision Medicine: SCN8A Encephalopathy Treated with Sodium Channel Blockers. Neurotherapeutics. 2016;13(1):190-191. doi:10.1007/s13311-015-0403-5*

La diagnosi dopo 18 anni di storia di malattia

E. Freri, B. Castellotti[§], F. Ragona, R. Solazzi, L. Canafoglia[°], J.C. DiFrancesco, T. Granata*

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

[§]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, SS Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, U.O.C Genetica Medica e Neurogenetica, Milano,

[°]Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Dipartimento di Diagnostica, Milano

**Neurologia, ASST Osp. S. Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza*

Descriviamo il caso di una ragazza con epilessia farmacoresistente ad esordio precoce, la cui diagnosi è stata raggiunta grazie ad un pannello NGS di 226 geni epilessia che ha evidenziato la presenza di una mutazione frameshift in eterozigosi di CNTNAP2 e la contemporanea delezione in eterozigosi dell'esone 2 dello stesso gene.

Primogenita, genitori non consanguinei, familiarità negativa e storia pre-perinatale muta. Ritardo del linguaggio. Esordio di epilessia all'età di 20 mesi con crisi focali con talora secondaria generalizzazione, ad elevata frequenza, spesso in grappolo, rapidamente farmacoresistenti. L'epilessia ha mantenuto negli anni un andamento caratterizzato dalla presenza di crisi in cluster sia ad occorrenza con stati febbrili /infezioni intercorenti che in apiressia. Si è poi strutturata una disabilità cognitiva di grado moderato associata a disturbo del comportamento. Numerose indagini sia strumentali, che in ambito metabolico e genetico, sono state effettuate e risultate negative. L'analisi di un ampio pannello geni epilessia ha consentito di formulare la diagnosi.

Esame Neurologico: impaccio motorio globale, non segni neurologici focali.

Esami Neurofisiologici: EEG: alterata organizzazione, anomalie epilettiformi focali/multifocali.

Neuroimmagini: RM encefalo e spettroscopia: normali.

Terapie pregresse: Fenobarbital, Valproato, Carbamazepina, Clobazam, Oxcarbazepina, Levetiracetam, Topiramato, Primidone, Lamotrigina, Lacosamide, Perampanel. Attuale terapia: Valproato + Lacosamide + Stiripentolo.

L'interesse del caso è legato alla documentazione elettroclinica di 18 anni di storia di malattia e alla sua definizione genetica. Sono descritte mutazioni di CNTNAP2 in associazione ad epilessia con crisi uditive, ad autismo e disturbo del linguaggio. Verrà discussa l'analisi genetica di questa paziente.

Bibliografia

- 1. M. Smogavec M. et al. "Eight further individuals with intellectual disability and epilepsy carrying bi-allelic CNTNAP2 aberrations allow delineation of the mutational and phenotypic spectrum". J Med Genet 2016; 53:820-827.*
- 2. E. Leonardi et al. "CNTNAP2 mutations and autosomal dominant epilepsy with auditory features". Epilepsy Research 2018; 139: 51-53.*
- 3. Riccardi F. et al. "A patient with a novel CNTNAP2 homozygous variant: further delineation of the CASPR2 deficiency syndrome and review of the literature". Clin Dysmorphol. 2019;28(2):66-70.*



Encefalopatia epilettica a esordio precoce: possibile correlazione con variante WWOX

G. Nobile⁵, G. Prato¹, T. Giacomini¹, L. Pisciotta⁵, E. De Grandis^{1,5}, P. Striano^{3,5}, F. Zara³, V. Capra³, M. Severino⁴, L. Nobili^{1,5}, M.M. Mancardi¹

¹U.O. Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, IRCSS Istituto Giannina Gaslini, Genova

²U.O. Patologie Neuromuscolari e Neurologia Pediatrica, IRCSS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³Laboratorio di Neurogenetica, IRCSS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁴U.O. Neuroradiologia, IRCSS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁵Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova

Presentiamo il caso di un bambino di 4 anni con grave encefalopatia epilettica farmaco-resistente ad esordio neonatale, tetraparesi spastico-distonica, grave ritardo psicomotorio, studiato tramite registrazioni EEG critiche/intercritiche, video-EEG, neuroimaging, indagini metaboliche e genetiche. Nato pretermine, ha esordito in prima giornata di vita con apnee subentranti associate a crisi toniche; l'EEG evidenziava anomalie epilettiformi bilaterali, avviava terapia con fenobarbital e acido valproico in add on con persistenza di episodi critici. Ricoverato presso la Nostra U.O. all'età di 4 mesi, con riscontro di spasmi e crisi toniche associate ad anomalie EEG parossistiche multifocali e grave destrutturazione dell'attività bioelettrica. Avviata terapia con vigabatrin e successivamente ciclo ACTH con attenuazione dell'attività epilettiforme, che tuttavia permaneva grave e multifocale. All'EON presentava ipertono marcato ai 4 arti, aggancio visivo non evocabile con scosse di nistagmo orizzontale. Dal punto di vista eziopatogenetico ha eseguito RM encefalo con riscontro di quadro complesso caratterizzato da ritardo di mielinizzazione associato a leucomalacia periventricolare (PVL-like), alterazioni di segnale del tronco encefalico; indagini metaboliche risultate nella norma (aminoacidemia, organicoaciduria, acilcarnitine, sialotransferrine, VLCFA, solfit test, dosaggio aminoacidi liquor); analisi Array CGH negativa e pannello NGS per encefalopatie epilettiche dai quali emergevano varianti di significato incerto del gene *SPTAN1* ereditata dal padre e *WWOX* ereditata dalla madre, entrambi in buona salute, esoma in corso di refertazione. Negli anni sono stati effettuati numerosi tentativi terapeutici (PB, VPA, VGB, ACTH, CLZ, TPM, CBD, dieta chetogena) senza alcun beneficio clinico. Si discutono gli aspetti terapeutici, clinici ed epilettologici in relazione al fenotipo clinico e alle indagini genetiche effettuate.



Epilessia focale con crisi atoniche in un soggetto con microdelezione 15q11.2: quale relazione?

M. Vecchi¹, V. Morao², E. Osanni², C. Cardarelli³, P. Bonanni²

¹Associazione La Nostra Famiglia-Vicenza

²IRCCS E. Medea - Conegliano

³Laboratorio RDI, Gruppo Lifebrain- Sezione di genetica Medica e Biologia Molecolare - Padova

La microdelezione 15q11.2 è frequentemente associata a disturbi del neurosviluppo senza e con epilessia. Diversi casi sono stati descritti in letteratura con variabilità fenotipica ampia (deficit cognitivi, ritardo del linguaggio, spettro autistico, disturbi psichiatrici, atassia, deficit attenzione, crisi epilettiche, anomalie congenite).

M, età 5a6m, esordio epilessia a 1a9m con crisi di caduta; sviluppo PM nei limiti; episodi di instabilità della marcia ed equilibrio. Nel corso dell'evoluzione ritardo del linguaggio a 3 anni; a 5 anni profilo cognitivo in fascia border con impaccio fine motorio e disprassia orale. EEG all'esordio mostra AF nella norma, frequenti anomalie epilettiformi al vertice e sulle regioni F-C bilaterali; nel corso dell'evoluzione anomalie MF con tendenza al bisincronismo in sonno. RMN cerebrale negativa. Terapia: CZP, VPA, VPA+ESM, VPA+ LEV. Il fratello di 13a6m ha presentato ritardo dello sviluppo psicomotorio; mai crisi epilettiche. L'EN attuale mostra impaccio grosso e fine-motorio; disprassia; immaturità affettivo-relazionale; il profilo cognitivo mostra disabilità intellettiva di grado lieve. L'EEG attuale in veglia mostra AF ai limiti e presenza di attività theta aguzza a carico delle regioni C-T dei due emisferi a maggiore espressione destra. In entrambi i soggetti l'arrayCGH ha mostrato microdelezione 15q11.2, ereditata dal padre che presenta quadro neurologico e psichico normale.

Viene discusso il ruolo patogenetico di microdel 15q11.2 confrontando i casi descritti in letteratura e quelli osservati presso un Centro di Riabilitazione Neuromotoria.

Bibliografia

1. Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. *J Intellect Disabil Res.* 2017 Jun;61(6):568-579
2. Writing Committee for the ENIGMA-CNV Working Group. Association of Copy Number Variation of the 15q11.2 BP1-BP2 Region With Cortical and Subcortical Morphology and Cognition. *JAMA Psychiatry.* 2019 Oct 30:1-11.
3. Jönch AE et. Al. Estimating the effect size of the 15Q11.2 BP1-BP2 deletion and its contribution to neurodevelopmental symptoms: recommendations for practice. *J Med Genet.* 2019 Oct;56(10):701-710



Epilessia generalizzata idiopatica come espressione di NF1 “mild”

M. Fanella¹, A. Morano¹, J. Fattouch¹, M. Albini¹, L.M. Basili¹, F. Avorio¹, E. Cerulli Irelli¹, G. Fisco¹, F. Barone¹, A. Pizzuti², G. Mastromoro², M. Manfredi¹, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹Dipartimento di Neuroscienze/Salute mentale, Policlinico Umberto I, Roma

²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Policlinico Umberto I, Roma

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia neurocutanea a trasmissione AD la cui diagnosi prevede la presenza di 2 segni clinici tipici (uno in caso di parente di primo grado affetto) tra cui: macchie caffè e latte, lentiggini ascellari o inguinali, neurofibromi, noduli di Lisch, gliomi delle vie ottiche, anomalie scheletriche. La delezione in eterozigosi p.Met992del del gene NF1 (cromosoma 17q11.2) è stata associata a forme “mild” caratterizzate da tipiche pigmentazioni cutanee (macchie caffè e latte) in assenza di altri segni suggestivi di NF1. Descriviamo un caso con fenotipo “mild” e delezione p.Met992del affetto da epilessia generalizzata idiopatica.

Paziente di 26 anni con storia negativa per patologie neurologiche, psichiatriche o internistiche. Alla nascita evidenza di macchie caffè e latte (≥ 5) senza altri segni che supportino una diagnosi di NF1. Dall'età di 15 anni comparsa di crisi a tipo assenza e crisi generalizzate tonico-cloniche a frequenza sporadica in terapia con zonisamide e valproato. L' EEG critico e intercritico mostra la presenza di bouffées di anomalie specifiche diffuse. La RMN encefalo ripetuta nel corso del follow up e le valutazioni obiettive neurologiche sono risultate negative. Il sequenziamento del gene NF1 ha mostrato la presenza della delezione p.Met992del.

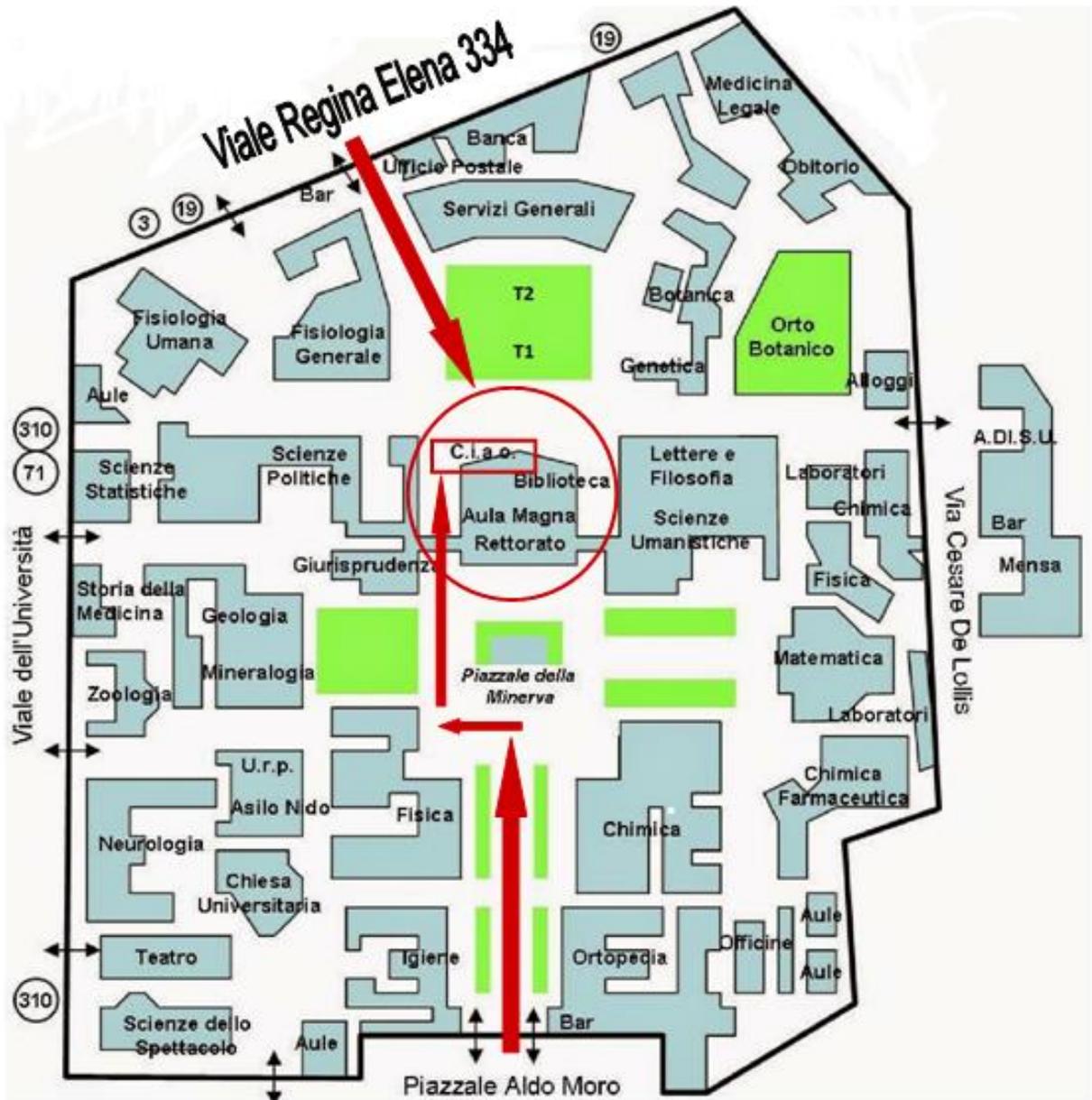
La forma “mild” di NF1 è rara e poco caratterizzata. Benché le iperpigmentazioni cutanee rappresentino il fenotipo più frequente, nuove caratteristiche possono insorgere con il tempo. Il nostro caso rappresenta il primo report di associazione tra NF1 “mild” ed epilessia generalizzata idiopatica.

Bibliografia

1. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp in-frame deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80:140-151
2. Koczkowska M, Callens T, Gomes A et al. Expanding the clinical phenotype of individual with 3-bp in-frame deletion of the NF1 Gen (c.2970-2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2019; 21:764-765

C.i.a.o.

→ Ingresso per accedere all'Aula Magna





CONGRESSO NAZIONALE
LEGA ITALIANA CONTRO L'EPILESSIA
ROMA, 10/12 GIUGNO 2020

Nel rispetto dell'ambiente il programma preliminare è disponibile
esclusivamente in formato digitale sul sito
www.ptsroma.it/lice2020

Con il contributo non condizionato di

Bial

ecupharma 

GW
pharmaceuticals


LUSOFARMACO
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA

LivaNova
Health innovation that matters


ucb