

RIUNIONE COMMISSIONE GENETICA

La diagnosi dopo 18 anni di storia di malattia: un caso di mutazione del gene SCN3A

C. Varesio^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, G. Papalia^{1,2}, M. Celario^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, C.A. Quaranta^{1,2}, E. Rognone³, F. D'Abrusco⁴, E.M. Valente^{4,5}, V. De Giorgis^{1,2}

¹Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

³Advanced Imaging and Radiomics, Department of Neuroradiology, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

⁴Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia

⁵Medical Genetics Unit, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

Mutazioni del gene *SCN3A* (descritte per la prima volta nel 2018) sono responsabili di encefalopatia epilettica di sviluppo con o senza malformazioni corticali o malformazioni corticali con o senza epilessia^{1,2}. Paziente di 19 anni, epilessia farmacoresistente Lennox-like sintomatica di quadro malformativo cerebrale complesso. Esordio critico a 18 mesi, con crisi focali motorie con alterazione della coscienza e secondaria evoluzione tonico-clonica generalizzata. Nel tempo politerapia farmacologica in diversa combinazione con scarso controllo delle crisi. Effettuata in passato analisi genetica NGS con riscontro di negatività dei principali geni associati ad epilessia e malformazioni dello sviluppo corticale. Recente riscontro al WES di mutazione eterozigote del gene *SCN3A*.

Severa disabilità intellettiva, tetraparesi spastico distonica

EEG privo di organizzazione fisiologica, attività lenta delta diffusa prevalente in regione centro-temporale bilaterale. In sonno sequenze di anomalie epilettiformi sulle regioni centro-temporali bilaterali.

RMN encefalo seriate con riscontro di anomala organizzazione corticale sovratentoriale con aspetto a corteccia appiattita nel contesto di un quadro pachigirico. Abnorme ispessimento corticale di entrambi gli emisferi, bilaterale e simmetrica, caratterizzata da immagine a doppia corteccia, nel contesto di un quadro di eterotopia a banda. Dismorfismo del sistema ventricolare sovratentoriale.

Attuale terapia con acido valproico e dieta chetogenica con discreto controllo delle crisi.

Si discuteranno le caratteristiche elettrocliniche e neuroradiologiche del paziente nel contesto dello spettro dell'encefalopatia di sviluppo causata da mutazioni del gene *SCN3A*. Si discuterà, inoltre, l'importanza della periodica rivalutazione diagnostica nei pazienti ad eziologia ignota.

Bibliografia

1. Helbig, K. L., & Goldberg, E. M. (2021). *SCN3A-Related Neurodevelopmental Disorder*. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle
2. Zaman, T., Helbig, I., Božović, I. B., DeBrosse, S. D., Bergqvist, A. C., Wallis, K., Medne, L., Maver, A., Peterlin, B., Helbig, K. L., Zhang, X., & Goldberg, E. M. (2018). *Mutations in SCN3A cause early infantile epileptic encephalopathy*. *Annals of neurology*, 83(4), 703–717

Encefalopatia di sviluppo con epilessia in paziente con mutazione del gene KIF5C

R. Esposto², S. Gana³, M. Di Biagio³, A. Asaro³, E. Leuci², E. Rognone⁴, A. Pichiecchio⁴, C.A. Galimberti¹, E. Tartara¹

¹Neurophysiology Unit, Epilepsy Center, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

³Clinical Neurogenetics, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

⁴Neuroradiology Unit, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

Il gene KIF5C codifica per l'isoforma 5C della catena pesante della kinesina, il cui deficit comporta anomalie morfologiche neuronali ed alterata migrazione radiale e rappresenta una causa estremamente rara di semplificazione della girazione corticale, disabilità intellettiva, anomalie comportamentali ed epilessia.

Maschio, 25 anni. Ritardo dello sviluppo psicomotorio, severa disabilità intellettiva, compromissione marcata del linguaggio espressivo, scoliosi dorso-lombare, anomalie minori di volto ed arti. Crisi febbrili a 2 anni. Esordio di epilessia a 5 anni con crisi tonico-cloniche generalizzate in veglia, in completo controllo dai 15 anni con lamotrigina.

Esame neurologico: grave compromissione del linguaggio espressivo, deambulazione a base allargata.

Agli EEG di routine e video-polisonnografia diurna: gruppi di punte e sharp wave-onda lenta, bisincrone più rappresentate sulle derivazioni fronto-centrali o generalizzate a tutte le derivazioni, di durata fino a 2 secondi circa. Durante sonno NREM complessi o brevi gruppi di punte-polipunte seguite da onda lenta generalizzati.

Cariotipo, test metabolici ed enzimatici, CGH array: negativi. Analisi NGS pannello geni epilessia: variante di significato clinico incerto del gene TAF1 di origine materna; variante de novo in eterozigosi c.709G>A (p.Glu237Lys) del gene KIF5C, di significato clinico patogenetico; variante in eterozigosi c.655C>T (p.Arg219CYS) del gene SCN5A.

RMN encefalo: dismorfismo della regione temporo-polare mesiale sinistra, ampliamento del quarto ventricolo, assottigliamento del corpo calloso.

Terapia: Lamotrigina 400 mg

Il caso presentato differisce dai casi riportati in letteratura, per presenza di epilessia non associata a encefalopatia epilettica precoce, ma ad esordio infantile e non farmaco-resistente; inoltre in questo caso il pattern neuroradiologico non mostra malformazioni corticali significative.

Bibliografia

1. Michels S, Foss K, Park K, et al. Mutations of KIF5C cause a neurodevelopmental disorder of infantile-onset epilepsy, absent language, and distinctive malformations of cortical development. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173A:3127–3131.
2. Duquesne S, Nassogne MC, Clapuyt P et al. Phenotype description in KIF5C gene hot-spot mutations responsible for malformations of cortical development (MCD). *Eur J Med Genet.* 2020 Sep;63(9):103991.

Sindrome da rigidità neonatale letale e crisi epilettiche multifocali da mutazione BRAT1: l'importanza della diagnosi genetica in età neonatale

I. Cursio, E. Cesaroni, S. Matricardi, S. Cappanera, S. Siliquini, C. Marini

S.O.D. Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Le mutazioni in omozigosi del gene BRAT1 causano la “Sindrome neonatale letale con rigidità e crisi multifocali” (RMFSL), caratterizzata da crisi epilettiche farmacoresistenti, ipoplasia lobi frontali, interstiziopatia polmonare, apnee centrali, ipertono. Tale quadro sindromico, ad andamento ingravescente, risulta spesso letale nei primi mesi di vita. Ad oggi, descritti in letteratura 23 casi di RMFSL.

Riscontro prenatale di microcefalia. Nata a termine, severo ipertono, dismorfismi; in seconda giornata crisi epilettiche con clonie agli arti e desaturazione, farmacoresistenti. Comparsa successiva di apnee centrali con desaturazioni. Nella norma esame del liquor, esami metabolici, cariotipo, CGH-Array.

Microcefalia, fronte sfuggente, fontanella anteriore puntiforme, lieve micrognazia, dita mani e piedi lunghe. Severo ipertono degli arti, in flessione con impossibilità all'estensione, mani chiuse a pugno, flessione dita dei piedi. Riflessi neonatali scarsamente evocabili. Tremori diffusi contenibili, spontanei ed evocati.

Video EEG seriati con registrazione di episodi critici motori focali con/senza desaturazioni.

RM Encefalo: scarsamente rappresentati i lobi frontali, corpo calloso lievemente assottigliato.

Le crisi epilettiche sono risultate farmacoresistenti a: Fenobarbitale, Piridossina, Fenitoina, Levetiracetam, Midazolam.

Diagnosi genetica tramite pannello NGS, a sei settimane di vita, con riscontro di una variante in omozigosi BRAT1. Quadro progressivamente ingravescente, bambina deceduta a due mesi e mezzo di vita per arresto cardiocircolatorio.

Ottenere una diagnosi genetica nelle prime settimane di vita ha consentito un migliore gestione multidisciplinare, permettendo inoltre ai genitori una scelta consapevole di non accanimento terapeutico, con la garanzia di una futura diagnosi genetica pre-impianto.

Bibliografia

1. *Srivastava S. et al. BRAT1 Mutations Present with a Spectrum of Clinical Severity, Am J Med Genet A. 2016 September;170(9):2265-2273*
2. *Van Ommeren RH, MD, et al. BRAT1 mutation: The First Reported Case of Chinese Origin and Review of the Literature; J neuropathol Exp Neurol vol.77 No. 12 December 2018, pp 1071-1078*
3. *Puffenberger EG et al. (2012) Genetic Mapping and Exome Sequencing Identify Variants Associated with Five Novel Diseases. PLoS ONE 7(1):e28936*

Crisi uditive riflesse a trasmissione autosomica dominante relate a LGI1: studio di una famiglia

P. Banfi¹, R. Casalone², V. Mariani¹, S. Vidale¹

¹SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

²SSD SMEL specializzato in citogenetica e Genetica Medica; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

Mutazioni del gene LGI1 sono state associate ad epilessia familiare del lobo temporale laterale autosomica dominante, una sindrome epilettica focale caratterizzata da manifestazioni critiche con prominenti sintomi uditivi (1).

La probanda (57 anni): esordio dell'epilessia a 12 anni; rare crisi tonico cloniche morfeiche e crisi focali diurne con sintomi uditivi scatenate dal suono del telefono; avverte una sensazione di fischio all' orecchio destro e un rumore di fondo con difficoltà a decodificare quanto ascolta; segue un'emozione che non sa descrivere; può parlare e può rievocare gli episodi.

EEG: onde lente e puntute sulle derivazioni temporali di sinistra. Il fratello (49 anni): esordio dell'epilessia a 13 anni con una crisi tonico clonica morfeica; crisi analoghe ripetute a 14, 17 e 24 anni; crisi focali diurne, in relazione a stimolo acustico più o meno strutturato, sovrapponibili semeiologicamente agli episodi descritti dalla sorella.

EEG: theta aspro bitemporale e occasionali complessi punta- onda atipici diffusi. RM encefalo normale e completo controllo delle crisi con basse dosi di carbamazepina in entrambi i soggetti. Il padre di 75 anni aveva presentato rare crisi tonico-cloniche e crisi focali con semeiologia visiva e psichica nell'adolescenza.

EEG: gruppi theta cuspidati fronto- temporali. I due fratelli sono stati sottoposti ad analisi multigenica di geni per l'epilessia del lobo temporale (CPA6, GAL, LGI1, RELN) mediante sequenziamento dell'esoma. **RISULTATI** Nella probanda e nel fratello è stata riscontrata una variazione p.Arg311Ter (c.931C>T) in eterozigosi nel gene LGI1; la mutazione introduce un codone di STOP prematuro della traduzione del mRNA ed è da considerarsi patogenetica (2,3).

Bibliografia

1. *Michelucci R. and Nobile C Autosomal Dominant Epilepsy with auditory features. In Gene Reviews. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2022. (Updated 2019 Jan10)*
2. *Richards S. ET AL. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 5:405-24.*
3. *Lindy AS et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. Epilepsia, 2018 59(5)1062-1071*

Un caso di encefalopatia epilettica a esordio infantile farmacoresistente da mutazione di SCN2A

G. Prezioso¹, E.A. Grasso¹, F. Anzellotti², F. Chiarelli¹, C. Marini³, S. Matricardi³

¹Clinica Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Università G. D'Annunzio, Chieti

²Clinica Neurologica, Ospedale SS. Annunziata, Chieti

³SOD Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Pediatrico Salesi, Ospedali Riuniti Ancona, Ancona

Paziente con variante patogenetica R853Q del gene SCN2A con encefalopatia epilettica ad esordio infantile (EEI) severa farmacoresistente.

Esordio a 5 mesi di spasmi epilettici asimmetrici, ipercinesie e regressione psicomotoria. Si avviava terapia con ACTH con iniziale risposta elettro-clinica. Dopo circa 1 mese ricomparsa di crisi toniche asimmetriche in grappoli di lunga durata. Intrapresa terapia con vigabatrin e piridossina, successivamente introdotto valproato per scarsa risposta clinica. Nei mesi successivi progressivo peggioramento del ritardo psicomotorio, del quadro epilettologico e del disturbo del movimento, con difficoltà di alimentazione ed episodi di polmonite ab ingestis. Il pannello NGS evidenziava una variante R853Q di SCN2A in eterozigosi, precedentemente descritta in associazione ad EEI. A partire dagli 11 mesi introdotti in successione zonisamide, topiramato, fenobarbital, secondo ciclo di ACTH e nitrazepam con scarso controllo delle crisi. Il paziente è infine deceduto all'età di 13 mesi in corso di stato epilettico.

Grave ritardo psicomotorio, tetraparesi aposturale, disturbo del movimento di tipo ipercinetico.

EEG: attività elettrica di fondo disorganizzata dominata da anomalie lente ed epilettiformi multifocali.

RM encefalo: nella norma.

ACTH, VGB, piridossina, VPA, ZNS, TPM, PB, NZ.

Le varianti patogenetiche di SCN2A sono state associate ad uno spettro fenotipico che va dall'epilessia infantile familiare benigna alle EEI fino al disordine dello spettro autistico. Sono stati descritti pochi casi in letteratura della variante R853Q. Risulta pertanto di interesse segnalarne il fenotipo clinico e la farmacoresistenza.

Bibliografia

1. Reynolds C, King MD, Gorman KM. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117-122.
2. Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia.* 2019;60 Suppl 3:S59-S67.
3. Zeng Q, Yang Y, Duan J, Niu X, Chen Y, Wang D, Zhang J, Chen J, Yang X, Li J, Yang Z, Jiang Y, Liao J, Zhang Y. SCN2A-Related Epilepsy: The Phenotypic Spectrum, Treatment and Prognosis. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:809951.

Epilessia ipermotoria legata al sonno e crisi a tipo assenza associate a disabilità intellettiva, disturbo del linguaggio e disprassia in bambino con mutazione KCNC2

F. Furiani¹, T. Messina¹, A. Brusco², L. Pavinato², D. M. Cordelli¹, I. Bagnasco³

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

²Centro epilessia di II livello per l'età evolutiva riconosciuto LICE, NPI Ospedale Martini, Torino

³Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Presentiamo il caso di un bambino di 10 anni con epilessia, disabilità intellettiva lieve-moderata, disturbo del linguaggio e disprassia, con mutazione sul gene KCNC2.

A due anni, in sonno, comparsa di crisi tonico cloniche generalizzate, ravvicinate, interrotte dopo circa 30 minuti con midazolam EV. Da allora episodi parossistici notturni ascrivibili a crisi epilettiche ipermotorie (1) e parasonnie, parzialmente controllate con terapia anticrisi (levetiracetam, valproato, clobazam, clonazepam, carbamazepina). Libero da crisi epilettiche dai 5 ai 7 anni. A 7 anni insorgenza di episodi in veglia a tipo assenza con concomitante peggioramento del quadro EEG trattati con ciclo di deltacortene. Introduzione di etosuccimide e topiramato, concomitante sospensione carbamazepina, con controllo delle crisi a tipo assenza ma persistenza delle crisi epilettiche ipermotorie in sonno e parasonnie a frequenza plurisettimanale. RM encefalo, CGH array e pannello di 43 geni associati ad epilessia: nella norma. Video-EEG: quadro compatibile con epilessia ipermotoria legata al sonno. Riscontro di disabilità intellettiva lieve-moderata, disturbo ipercinetico e disprassia alle valutazioni cognitive seriate. Nel 2019 esoma: mutazione KCNC2: c.1408>T; p. (Pro470Ser) in eterozigosi, potenzialmente patogena (studio funzionale in corso).

Mutazioni a carico del gene KCNC2 risultano ad oggi associate a fenotipi clinicamente eterogenei, che possono andare da epilessie generalizzate di grado moderato a severe encefalopatie epilettiche dello sviluppo (2-3). La mutazione riscontrata nel nostro paziente, associata a fenotipo medio-lieve, non risulta attualmente riportata in letteratura.

Presentiamo questo caso al fine di fornire ulteriori dati a supporto del ruolo eziologico di KCNC2 nelle epilessie e nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo.

Bibliografia

1. P. Tinuper, F. Bisulli, et al. "Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy" *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1834-42
2. N. Schwarz, S. Seiffert, et al. "Spectrum of Phenotypic, Genetic and Functional Characteristics in Patients with Epilepsy with KCNC2 Pathogenic Variants", *Neurology* 2022 May 17;98(20):e2046-e2059
3. L. Vetría, F. Calia, et al. "A de novo heterozygous mutation in KCNC2 gene implicated in severe developmental and epileptic encephalopathy", *European Journal of Medical Genetics* 63 (2020) 103848

Nuova Mutazione Frameshift nel Gene NPLR3 in una Famiglia Italiana con Epilessia Familiare Focale a Focolai Variabili (FFEJV)

E. Pronello¹, G. Strigaro¹, C. Varrasi¹, S. D'Alfonso², R. Cantello¹

¹Clinica Neurologica, AOU "Maggiore della Carità" e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

²Laboratorio di Genetica Umana, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Mutazioni del gene NPLR3, uno dei tre geni che codifica le proteine del complesso GATOR1, regolatore della via mTORC-1, sono state recentemente riconosciute come responsabili di forme di epilessia focale.

Descriviamo il caso di D.C., 34 anni, con anamnesi familiare positiva per epilessia (sorella, 32 anni; fratello del nonno materno; secondo cugino materno con epilessia focale farmacoresistente da displasia frontale).

Dall'età di 7 anni insorgenza di frequenti crisi ipermotorie in sonno e talora in veglia. Sono state effettuati molteplici tentativi terapeutici con Carbamazepina, Levetiracetam, Topiramato, Zonisamide e Perampanel, inefficaci; ad oggi il paziente presenta circa 2-3 crisi al mese. Nel 2022 eseguito Next Generation Sequencing (NGS) con riscontro di una duplicazione di 2 nucleotidi che determinano frameshift e predicono un codone di terminazione precoce, nel gene NPLR3, non riportata in letteratura, associato ad epilessia familiare focale a focolai variabili (FFEJV). Tale mutazione si è osservata anche nella sorella e nella madre.

Esame neurologico: nei limiti di norma.

EEG intercritico con attività lenta focale in sede fronto-temporale destra. Eseguito monitoraggio video-EEG prolungato con documentazione di due crisi ipermotorie complesse.

RMN encefalo negativa.

Attualmente il paziente è in terapia con levetiracetam 3000 mg/die, carbamazepina 1000 mg/die e perampanel 12 mg/die.

Mutazioni nel gene NPLR3, simili a questa identificata, ad oggi non riportata in letteratura, sono causa di FFEJV, una condizione autosomica dominante. Casi di penetranza incompleta sono stati riportati.

Bibliografia

1. Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, Saidin A, Ong YS, Heron SE, Licchetta L, Bisulli F, Bayly MA, Hughes J, Baldassari S, Palombo F; Epilepsy Electroclinical Study Group, Santucci M, Meletti S, Berkovic SF, Rubboli G, Thomas PQ, Scheffer IE, Tinuper P, Geoghegan J, Schreiber AW, Dibbens LM. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016 Jan;79(1):120-31. doi: 10.1002/ana.24547. Epub 2015 Dec 12. PMID: 26505888.
2. Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, Marchal C, Morin-Brureau M, An-Gourfinkel I, Baulac M, Fohlen M, Kallay Zetchi C, Seeck M, de la Grange P, Dermaut B, Meurs A, Thomas P, Chassoux F, Leguern E, Picard F, Baulac S. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2016 Jun;57(6):994-1003. doi: 10.1111/epi.13391. Epub 2016 May 13. PMID: 27173016.

Mutazione del gene RNASEH2 in paziente con Sindrome di Janz e ottima risposta al perampanel

C. Martellino, G. Atanasio, S. Attardo, G. Giacobbe, F. La Manna, A. Laganà, A. Labate

Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento; Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia; Università degli Studi di Messina

La sindrome di Janz è tra le forme più comuni di epilessia e numerose mutazioni genetiche possono rappresentarne la causa. Presentiamo il caso di una paziente farmaco-resistente con mutazione del gene RNASEH2 e ottima risposta al perampanel.

Descriviamo il caso di una paziente di 18 anni con familiarità per epilessia, che arriva alla nostra attenzione con una storia di quattro anni di epilessia farmaco-resistente, caratterizzata da crisi miocloniche al risveglio seguite talvolta da secondaria generalizzazione e l'evidenza di una mutazione del gene RNASEH2 (Ribonuclease H2 subunit A).

L'esame neurologico della paziente risulta nella norma.

L'ultimo EEG, eseguito nel febbraio 2022, ha dimostrato attività elettrica cerebrale alterata per presenza di anomalie epilettiformi generalizzate senza risposta fotoparossistica.

La paziente è in attesa di esecuzione di RMN encefalo.

Nel corso degli anni diverse combinazioni terapeutiche sono state provate, tra cui valproato e lamotrigina.

Attualmente assume: levetiracetam 1500mg/die; oxcarbazepina 450 mg/die; clobazam 10mg 3vv/die; clonazepam 3 mg/die; perampanel 4mg/die.

Numerose sono le mutazioni genetiche correlate all'insorgenza di epilessia mioclonica giovanile, ma non quella riscontrata nel nostro caso, ovvero la mutazione del gene RNASEH2 (Ribonuclease H2 subunit A), che è stata invece correlata alla sindrome di Aicardi-Goutières. Mentre il ruolo di questa mutazione rimane da chiarire, vale sottolineare come l'introduzione del Perampanel ha ridotto notevolmente la frequenza delle crisi.

Bibliografia

1. Ascoli M, Mastroianni G, Gasparini S, Striano P, Cianci V, Neri S, Bova V, Mammì A, Gambardella A, Labate A, Aguglia U, Ferlazzo E. Diagnostic and therapeutic approach to drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2021 Nov;21(11):1265-1273. doi: 10.1080/14737175.2021.1931126. Epub 2021 May 25. PMID: 33993822. *Riferimenti*
2. Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukul S, Rawat C, Yadav S, Kushwaha SS, Srivastava AK, Hasija Y, Saso L, Ramachandran S, Kukreti R. Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7784. doi: 10.3390/ijms21207784. PMID: 33096746; PMCID: PMC7589654.
3. Cvetkovska E, Panov S, Kuzmanovski I. Clinical genetic study in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2014 Nov;23(10):903-5. doi: 10.1016/j.seizure.2014.07.011. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25108570.

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

Dalle clonie ai comportamenti “ancestrali”: il florido spettro clinico delle crisi frontali

A. Castelli¹, G. Cola², A. Pagano¹, G. Di Mauro¹, C. Dionisi², C. Liguori¹, N.B. Mercuri², R. Massa², F. Placidi¹, F. Izzi¹

¹Centro Epilessia, Area funzionale neurologica, Policlinico Tor Vergata, Roma

²UOC Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

Le crisi epilettiche del lobo frontale rappresentano una sfida diagnostica per il neurologo a causa della complessa ed eterogenea presentazione clinica. Si associano ad un elevato rischio di *misdiagnosis* per gli aspetti semeiologici affini ad altri disturbi (es. parassonie, crisi psicogene non epilettiche).

G.T., 69 anni, affetto da ipertensione arteriosa, con anamnesi familiare negativa per epilessia e malattie psichiatriche, accedeva in PS per la comparsa acuta di episodi in veglia, di breve durata, ad andamento intermittente, caratterizzati da ilarità immotivata, rottura del contatto, associati ad elementi clinici eterogenei, come contrazioni ritmiche agli arti di destra, movimenti rotatori agli arti superiori, emissione di vocalizzi gutturali, smorfie facciali e automatismi oro-buccali, in varie combinazioni, durante i quali il paziente in maniera fluttuante appariva contattabile ed orientato.

Esame Neurologico: nella norma

L'esame Video EEG documentava, in corrispondenza degli episodi clinici, la brusca comparsa di attività rapida in sede frontale destra, seguita da punte, polipunte e complessi punta-onda in sede frontale bilateralmente.

La RMN encefalo documentava la presenza di due cavernomi, a livello del giro frontale superiore parafalciale destro e parietale omolaterale.

Iniziava terapia con Levetiracetam 2000 mg/die senza beneficio, mentre Lacosamide in add-on 400 mg/die determinava la scomparsa degli episodi.

Questo caso riflette l'ampia variabilità delle manifestazioni delle crisi frontali, perfino nello stesso paziente, e la coesistenza di comportamenti motori semplici e complessi con aspetti “emozionali”, elementi che sottendono la complessità dei circuiti frontali e la rapida propagazione dell'attività elettrica patologica.

Bibliografia

1. LaFrance, W. C., Jr, & Benbadis, S. R. (2011). Differentiating frontal lobe epilepsy from psychogenic nonepileptic seizures. *Neurologic clinics*, 29(1), 149–ix. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.005>
2. McGonigal A. (2022). Frontal lobe seizures: overview and update. *Journal of neurology*, 269(6), 3363–3371. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10949-0>
3. Bonini, F., McGonigal, A., Trébuchon, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Giusiano, B., & Chauvel, P. (2014). Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 55(2), 264–277. <https://doi.org/10.1111/epi.12490>

Crisi dancing-like in una paziente con polimicrogiria

G. Atanasio, S. Attardo, C. Martellino, G. Giacobbe, F. La Manna, A. Laganà, A. Labate

Dipartimento di medicina clinica e sperimentale; UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento; Centro Regionale per la diagnosi e cura dell'epilessia; Università degli Studi di Messina

Le crisi a semeiologia dancing-like sono molto rare. Si tratta di crisi motorie complesse caratterizzate da un'oscillazione ritmica del bacino e degli arti durante le quali sembra che il soggetto stia danzando. Pochi casi sono stati descritti in letteratura.

Abbiamo descritto il caso di una donna di 44 anni affetta da epilessia focale lesionale farmacoresistente. La paziente ha familiarità negativa per epilessia e CF. I genitori sono consanguinei (cugini di 2° grado). Ha presentato la prima crisi epilettica a 12 anni. In passato ha assunto diversi farmaci anticrisi senza benefici. Nonostante la politerapia, presenta crisi pluriquotidiane a causa delle quali ha riportato diverse lesioni traumatiche. Le crisi si manifestano con iniziale deviazione del capo verso destra e perdita di contatto con l'ambiente, elevazione degli arti superiori e automatismi gestuali; seguono delle oscillazioni ritmiche del bacino con "ancheggiamento" e movimenti simili a passi di danza agli arti inferiori.

L'esame neurologico della paziente è nella norma.

È stato eseguito monitoraggio dinamico Video-EEG delle 24 h ed è stato possibile apprezzare la bizzarra semeiologia di tali crisi e il correlato EEGgrafico. Il tracciato EEGgrafico ha evidenziato onde lente theta intercriche a morfologia angolare sulle regioni frontali bilateralmente.

La RMN encefalo ha evidenziato la presenza di polimicrogiria focale monolaterale a sede fronto-parieto-insulare di destra.

Attualmente in terapia con Levetiracetam 3000 mg, Carbamazepina 1200 mg e Fenobarbital 100 mg

Crisi dancing-like sono state associate a focolai epilettogeni sia frontali che temporali. Semeiologicamente si possono classificare come crisi motorie complesse integrate, che sono correlate a un'origine frontale. Sono tuttavia crisi rare, pertanto il network neuronale sotteso è poco chiaro. Il presente caso aggiunge un'ulteriore possibile causa sottostante quale la polimicrogiria.

Bibliografia

3. Bagla R, Khoury JS, Skidmore C. Teaching Video NeuroImages: dancing epilepsy. *Neurology*. 2009 Jun 2;72(22):e114. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a825fo. PMID: 19487645; PMCID: PMC2690972.
4. Casciato S, Pruneddu G, Morace R, Esposito V, Di Gennaro G. Ictal dancing-like semiology in frontal lobe epilepsy. *Neurol Sci*. 2019 Jul;40(7):1491-1493. doi: 10.1007/s10072-019-3723-0. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30719582.
5. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, Chauvel P. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):264-77. doi: 10.1111/epi.12490. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24372328.

Epilessia generalizzata con crisi tipo assenze miocloniche

I. Venezia, M. Quintiliani, M.L. Gambardella, M. Moro, S. Sestito, G. Petracca, M. Procaccini, D.I. Battaglia

UOC Diagnosi e cura delle Epilessie farmacoresistenti. Dipartimento Scienze della salute della donna, del bambino e di sanità pubblica. Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

L'epilessia con assenze miocloniche è una condizione poco comune, 0,5-1% dei pazienti con epilessia che si rivolgono presso centri specializzati presentano tale condizione¹.

Paziente di 7 anni, familiarità per epilessia (padre con crisi tipo assenza trattate con acido valproico).

Anamnesi remota muta.

Esordio critico a 2 anni di età: episodi con fissità dello sguardo di brevissima durata, autolimitantesi, frequenza mensile, non indagati.

5 anni e mezzo: episodi con arresto psicomotorio, fissità dello sguardo, mioclonie ritmiche al capo e a carico degli arti superiori, di breve durata, autolimitantesi, frequenza elevata (40/die).

Inserito Acido Valproico e successivamente Etosuccimide, lieve e transitoria riduzione della frequenza.

Presa in carico a 6 anni di vita.

Esame Neurologico: Normale

Video-EEG v/s: registrate crisi tipo assenze

Video-EEG prolungato: caratteristiche elettrocliniche ed elettromiografiche compatibili con Epilessia tipo Assenze Miocloniche

EEG ad alta densità (128 canali)

WPPSI-III (6 anni): QIT 89

WISC-IV (7 anni): QIT 79

Funzioni adattive nella norma.

Pannello NGS Epilessie negativo. Esoma in corso.

RMN encefalo (6 anni): riscontro di cisti aracnoidea temporo-polare sinistra (marsupializzazione endoscopica).

Acido valproico

Acido valproico + Etosuccimide

Acido valproico + Etosuccimide + Nitrazepam (per brevissimo tempo per sonnolenza)

Acido valproico + Etosuccimide + Levetiracetam: netta riduzione degli episodi per 3 mesi.

Acido valproico + Levetiracetam + Lamotrigina.

- Semeiologia delle crisi e opzioni terapeutiche per il controllo delle crisi che appaiono scarsamente responsive in questo tipo di epilessia.

- Eventuale relazione tra epilessia e compromissione cognitiva e l'eventuale ruolo del trattamento.

Bibliografia

1. Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey, 2002: 285-303

Mioclonie periorali con assenza?

C. Spagnoli, C. A. Cesaroni, S. Rizzi, D. Frattini, C. Fusco

S.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

L'epilessia a tipo mioclonie periorali con assenza (POMA) è un'epilessia generalizzata genetica non riconosciuta dall'ILAE. Le caratteristiche tipiche includono: insorgenza a 2-13 anni, prevalenza femminile, coesistenza di crisi a tipo mioclonie periorali con assenza e tonico-cloniche, frequenti stati di assenza, farmacoresistenza, persistenza in età adulta. L'EEG intercritico mostra complessi P/PP-O, spesso asimmetrici, e possibili anomalie focali; l'EEG critico presenta P/PP-O a 3-4 c/s con frequente frammentazione, irregolarità o fluttuazioni in ampiezza.¹

Bambina di 11 anni con anamnesi familiare e fisiologica negative. Sviluppo psicomotorio nella norma. Rendimento scolastico adeguato. A 8 anni riscontro occasionale di anomalie epilettiformi diffuse a tipo P e PP-O prive di correlato; a 9 anni esordio di episodi parossistici stereotipati (arresto motorio con perdita di contatto e componente motoria periorale). Introdotta terapia con lamotrigina a dosaggio crescente. A 11 anni esordio di crisi tonico-cloniche bilaterali con incostante deviazione del capo a lato variabile, talora nel post-critico automatismi gestuali; frequenza plurimensile. Persistono pluriquotidiani gli episodi di mioclonie periorali con assenza.

Esame Neurologico: nella norma.

Al video-EEG episodio critico caratterizzato da apertura degli occhi e ritmiche mioclonie periorali, con correlato EEG di complessi P/PP-O a 3-4 c/s diffusi.

RM encefalo nella norma.

Terapia: levetiracetam, etosuccimide e clobazam.

Le caratteristiche elettrocliniche suggeriscono una diagnosi di POMA,^{1,2,3} ma stante la rarità della sindrome, portiamo in discussione il dato video-EEG per confronto su diagnosi differenziali e precedenti esperienze nella gestione di casi analoghi.

Bibliografia

1. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46; Suppl 9:57-66.
2. Rudrabhatla PK, Er S, Radhakrishnan A, Menon RN. Unmasking the entity of 'drug-resistant' perioral myoclonia with absences: the twitches, darts and domes! *Epileptic Disord*. 2021 Apr 1;23(2):313-324.
3. Dearborn JL, Kaplan PW. Generalised electrographic seizures presenting as perioral myoclonia. *Epileptic Disord*. 2014;16(1):80-3.

GENETICA

I PARTE

Neuroserpinosi in diagnosi differenziale con malattia di Lafora

L. Canafoglia¹, B. Castellotti¹, A. Stabile¹, G. Didato¹, R. Di Giacomo¹, F. Deleo¹, C. Pastori¹, M. Bellofatto², C. Gellera¹, S. Franceschetti¹, G. Marucci¹, E. Salsano²

¹Dipartimento di diagnostica e Tecnologia

²Dipartimento di Neuroscienze Cliniche Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

La neuroserpinosi (OMIM #604218) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni nel gene *SERPINI1* e caratterizzata da demenza, epilessia mioclonica progressiva e accumulo di corpi inclusi intraneuronali contenenti la proteina mutata, detta neuroserpina.

Storia familiare e personale non significative. All'età di 30 anni la paziente ha avuto un primo episodio di tremori diffusi senza perdita di coscienza. Episodi analoghi si sono ripresentati nei mesi successivi con frequenza non elevata, mentre si sono verificate numerose cadute e un'unica crisi tonico-clonica in coincidenza di sospensione della terapia antiepilettica. All'età di 32 anni vi è stata l'evidenza di un globale deterioramento cognitivo e del comportamento.

Un esame EEG poligrafico ha mostrato attività di fondo rapida, rare anomalie epilettiformi diffuse, grave mioclono d'azione. Un esame RM dell'encefalo è risultato nella norma.

Una biopsia cutanea profonda (ascella) ha rilevato nelle cellule di alcune ghiandole apocrine inclusioni PAS-positivo, resistenti alla diastasi, formate da materiale filamentoso e finemente granulare all'ultrastruttura, del tutto simili a corpi di Lafora

L'analisi genetica ha portato al riscontro di una variante (c.535G>C p.Ala179Pro) in eterozigosi nel gene *SERPINI1*, nuova e *de novo*, in assenza di mutazioni in altri geni associati con epilessia e demenza.

La mutazione del gene *SERPINI1* è nuova, tuttavia il quadro clinico appare congruo con la diagnosi di serpinopatia. Avendo escluso l'ipotesi di malattia di Lafora, il riscontro a livello cutaneo di accumuli simili ai corpi di Lafora è stato rilevante per il sospetto di neuroserpinosi.

Bibliografia

1. Roussel BD, Lomas DA, Crowther DC. Progressive myoclonus epilepsy associated with neuroserpin inclusion bodies (neuroserpinosis). *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(S2):103-110. doi: 10.1684/epd.2016.0847. PMID: 27618835
2. Takao M, Benson MD, Murrell JR, Yazaki M, Piccardo P, Unverzagt FW, Davis RL, Holohan PD, Lawrence DA, Richardson R, Farlow MR, Ghetti B. Neuroserpin mutation S52R causes neuroserpin accumulation in neurons and is associated with progressive myoclonus epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Dec;59(12):1070-86. doi: 10.1093/jnen/59.12.1070. PMID: 11138927.

Epilessia correlata a varianti del gene NPRL3: nuovo caso e revisione della letteratura

A. Dainelli, S. Balestrini, F. Giordano, C. Barba, R. Guerrin¹

Centro di Eccellenza Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Università di Firenze, Firenze

Paziente di 5 anni con storia di epilessia sintomatica di emimegalencefalia sinistra sottoposta ad emisferotomia funzionale, associata a *hot vous* del gene *NPRL3*.

Dai primi giorni di vita, quotidiani cluster di spasmi asimmetrici e crisi focali ad origine emisferica sinistra. Ha assunto Fenobarbitale, Vigabatrin e Frisium, con scarso beneficio. A 5 mesi, eseguita emisferotomia funzionale sinistra, con successiva libertà da crisi. L'esame istologico ha evidenziato una displasia corticale tipo Ib. Diagnosi genetica (a 2 anni) con riscontro di una variante costituzionale del gene *NPRL3* c.275G>A, p.(Arg92Gln) in eterozigosi paterna, classificata come di incerto significato patogenetico, confermata anche su tessuto cerebrale.

Prima della chirurgia, riscontro di lieve riduzione della motricità attiva a destra e minor utilizzo dell'arto superiore destro, lieve ritardo posturale, verosimile emianopsia destra. Dopo la chirurgia, lieve emiparesi destra, con progressione dello sviluppo psicomotorio.

Al monitoraggio EEG, in fase prechirurgica, attività parossistica continua con tratti di suppression burst in sede emisferica sinistra.

Alla RMN encefalo (1 mese di età), emimegalencefalia con pachigiria prevalente in sede fronto-temporo-parietale sinistra.

Terapia: Sospesa a 9 mesi dall'intervento.

Il quadro clinico, neuroradiologico, istologico e l'outcome chirurgico della paziente rientrano nell'eterogeneo fenotipo riportato in letteratura per varianti di *NPRL3*¹ (descritti due casi di emimegalencefalia)². Il dato genetico apre la discussione sulla crescente descrizione di varianti postzigotiche di geni della via mTOR³ associate a fenotipi di gravità correlabile alla localizzazione ed al burden delle varianti, e sul loro ruolo prognostico sull'outcome chirurgico.

Bibliografia

1. Iffland, et al. *Epilepsia*. 2019
2. Canavati, et al. *Epilepsia*. 2019; Iffland et al. 2022. *Brain*
3. Lai, et al. *Genet Med*. 2022

Stato mioclonico in paziente con encefalopatia epilettica e dello sviluppo e mutazione di TRIO: a double trouble?

L. Licchetta¹, R. Minardi¹, F. Pondrelli², E. Fallica³, E. Cesnick³, B. Mostacci¹, L. Ferri², L. Di Vito¹, L. Alvisi², F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

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

³Unità di Neurologia, Ospedale universitario di Ferrara

Paziente di 22 anni, familiarità negativa per epilessia.

9 mesi: intervento di correzione di DIV; post-operatorio con asistolia prolungata, necessità di rianimazione cardiopolmonare.

8 anni: riscontro di disabilità intellettiva di grado moderato.

14 anni: esordio di episodi di "assenza" con arresto motorio, sguardo fisso, possibili mioclonie palpebrali, periorali o artuali; durata 2-3, in grappoli plurisettimanali.

15 anni: comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate, frequenza sporadica. Ripetuti EEG documentavano la presenza di anomalie parossistiche diffuse ad andamento ricorrente su rallentamento dell'attività di fondo. Iniziativa terapia anticrisi con parziale beneficio.

Dai 17 anni aumento di frequenza e intensità delle crisi; comparsa di disturbo del comportamento.

20 anni: ulteriore peggioramento clinico, rallentamento ideo-motorio, deficit mnemonici.

21 anni: introduzione di lamotrigina senza controllo delle crisi; comparsa di cedimenti muscolari e cadute, perdita delle ADL. Peggioramento del comportamento con 3 episodi di minaccia di gesto autolesivo che necessitano ricovero in ambiente psichiatrico. Successivo ricovero urgente per crisi convulsive ravvicinate trattate con lorazepam EV.

Prima valutazione a 22 anni. EON: microcefalia. Rallentamento ideo-motorio, eloquio povero, aprassia ideomotoria e mielocinetica, paratono, mioclonie palpebrali subcontinue, peribuccali, mioclonie AASS>AII> posturali e intenzionali, positive e negative, disartria, dismetria. SE e marcia non valutabili.

EEG: anomalie epilettiformi subcontinue, frequenti scariche di punta/polipunta-onda diffuse, talora prevalenti posteriormente. Diverse registrazioni poligrafiche documentano un mioclono positivo e negativo, talora con chiaro correlato EEG.

RMN encefalo: atrofia cerebellare.

Pregresse indagini genetiche avevano evidenziato una variante patogena di *TRIO* (c.4231C>T;p.Arg1411*) ma alla luce del recente peggioramento sono state eseguite ulteriori indagini per chiarire l'eziologia del quadro.

Variante p. Gly544Arg del gene CLCN4 associata a sindrome di Raynaud-Claes in una probanda di sesso femminile

J. Rossi^{1,2}, M. Russo², G. Gobbi³, A. Terracciano⁴, R. Zuntini⁵, S.G. Caraffi⁵, A. Novelli⁴, L. Garavelli⁵, F. Valzania², R. Rizzi²

¹ *Dottorato di ricerca in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena.*

² *S.C. di Neurologia, Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia.*

³ *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

⁴ *Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca di Citogenomica Traslazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, 00165 Roma*

⁵ *Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento Materno Infantile, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia.*

La sindrome di Raynaud-Claes è una condizione rara caratterizzata da disabilità intellettiva, compromissione dello sviluppo del linguaggio, dismorfismi facciali ed epilessia farmaco-resistente. È causata dalla perdita di funzione nel gene CLCN4, che codifica per lo scambiatore 2Cl⁻/H⁺ ClC-4, espresso prevalentemente nell'ippocampo e nel cervelletto. Una nuova variante p. Gly544Arg del gene CLCN4 è stata recentemente scoperta in due probandi di sesso maschile, ma non ci sono notizie sulla caratterizzazione fenotipica nelle femmine.

Presentiamo il caso di una paziente di 29 anni con disabilità intellettiva, anomalie cerebrali, compromissione del linguaggio, tratti autistici ed epilessia farmaco-resistente con clusters di crisi nei periodi catameniali. Una politerapia con valproato, topiramato, clonazepam e carbamazepina ha determinato scarso controllo dei clusters. Il sequenziamento dell'esoma ha identificato una variante eterozigote de novo c.1630G>A nel gene CLCN4, con conseguente variazione aminoacidica p. Gly544Arg, orientativa per sindrome di Raynaud-Claes. L'EEG intercritico ha mostrato anomalie di tipo punta e punta-onda temporali a sinistra, oltre a bouffées di anomalie di tipo polipunta-onda diffuse, senza correlati clinici.

La RM encefalo ha documentato una lieve asimmetria cranio-encefalica con riduzione delle dimensioni dell'ippocampo di sinistra.

Il nostro è il primo caso di variante de novo p. Gly544Arg del gene CLCN4 in una probanda di sesso femminile. Presentiamo il caso per discutere la possibilità di una terapia di precisione e/o ormonale finalizzata al controllo dei grappoli di crisi.

Bibliografia

1. He H, Guzman RE, Cao D, et al. The molecular and phenotypic spectrum of CLCN4-related epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(6):1401-1415.
2. Palmer EE, Stuhlmann T, Weinert S, et al. De novo and inherited mutations in the X-linked gene CLCN4 are associated with syndromic intellectual disability and behavior and seizure disorders in males and females. *Mol Psychiatry*. 2018;23(2):222-230.
3. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013;54(7):1270-1281

Crisi epilettiche associate a DYNC1H1: non solo spasmi infantili

S. Ferri¹, M. Vecchi², A.L. Ghobert¹, L. Cominelli¹, A. Cossu¹, L. Zuccotto¹, B. Rasori¹, E. Ponzetto¹, E. Signoriello¹, F. Darra^{1,3}, E. Fiorini¹, G. Cantalupo^{1,3}

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

²Università degli Studi- Padova

³Centro Ricerca per le epilessie in età pediatrica (CREP), Verona

Mutazioni del gene DYNC1H1 sono recentemente state definite associate a uno spettro di disordini con coinvolgimento del SN periferico e/o centrale, che variano da polineuropatia motoria periferica a disturbi del neurosviluppo; in quest'ultimo caso i pazienti possono presentare anche crisi epilettiche. Recentemente è stata suggerita la possibilità di associazione con Spasmi infantili (IS) nell'ambito di una DEE. Presentiamo due casi con E. focale per ampliare il fenotipo epilettico associato a mutazioni DYNC1H1.

Caso 1: M di 14a10m. Tappe SPM in lieve ritardo. Disturbo del linguaggio, ipotiroidismo. Al profilo cognitivo funzionamento intellettivo limite. EN: aggancio visivo sfuggente; ROT ipoevocabili simmetrici; tibio-tarsiche rigide. EMG: neuropatia periferica. A 7a9m esordio crisi con arresto dell'azione associato ad automatismi.

EEG intercritico attività rapida inabituale diffusa, sporadiche P multifocali. Registrazione EEG critico. RMN: dismorfismi di cervelletto, neuroipofisi, ippocampi e tronco cerebrale. Terapia: CBZ, VPA+LTG.

Caso 2: M di 2a2m. Sviluppo neuropsicomotorio ai limiti inferiori della norma. EN: gioco povero; ipotono c-a; motricità ridotta AAII. Esordio di epilessia a 3 mesi con crisi focali motorie. Registrazione VEEG di episodio critico. EEG intercritico: attività rapida inabituale in veglia e sonno sulle regioni posteriori bilateralmente e sul vertice, sporadiche P sul vertice. RMN: eterotopia sottocorticale a banda con distribuzione posteriore. Introdotta terapia con CBZ a 3 mesi di età, poi non più crisi.

Attualmente in letteratura vi è dettagliata descrizione della correlazione tra DEE con IS e mutazioni del gene DYNC1H1; la nostra proposta è di costruire una casistica italiana, per esplorare la possibilità di effettuare una correlazione genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Becker LL et Al. The clinical-phenotype continuum in DYNC1H1-related disorders—genomic profiling and proposal for a novel Classification. *J Hum Gen.* 2020; 65: 1003-1017
2. Su T et Al. De novo DYNC1H1 mutation causes infantile developmental and epileptic encephalopathy with brain malformations. *Mol Genet Genomic Med.* 2022; 10: e1874
3. Yang P et Al. De Novo Variants in the DYNC1H1 Gene Associated with Infantile Spasms. *Front Neurol.* 2021; 12: 733178

Distonia linguale e strabismo parossistici in una lattante con epilessia benigna familiare SCN8A-related

C. Ancora¹, R.S. Møller^{1,2}, Jens Erik Klint Nielsen³, E. Gardella^{1,2}

¹ Department of Epilepsy Genetics and Personalized Treatment, Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark;

² Institute for Regional Health Services, University of Southern Denmark, Odense, Denmark;

³ Pediatrics Department, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark

Mutazioni *SCN8A* si associano a spettro fenotipico di severità variabile, inclusa epilessia benigna familiare infantile (BFIS), caratterizzata da crisi ad esordio precoce, remissione spontanea, cognitivo normale. Una possibile comorbidità della BFIS sono i disturbi del movimento, in particolare discinesie parossistiche chinesigeniche, tipicamente in adolescenza¹.

Lattante, 10 mesi con mutazione patogenetica *SCN8A* c.4447G>A;p.(Glu1483Lys) ereditata dalla madre, con epilessia focale (crisi focali e secondariamente generalizzate, crisi in cluster subentranti) dai 6 mesi. Regolare sviluppo psicomotorio. Comparsa contestuale di episodi di deviazione e movimenti di protrusione linguale e esoforia parossistica alternante, prevalentemente dell'occhio destro. Trattata con levetiracetam (peggioramento della sintomatologia), successivamente valproato e lamotrigina, con libertà da crisi e regressione dello strabismo. Persistenza di sporadici episodi di deviazione linguale.

Esame neurologico normale (10 mesi), eccetto sporadici episodi di spontanea deviazione linguale, compatibili con movimenti discinetico-distonici. Acuità visiva normale.

EEG con crisi focale a partenza dalle regioni frontali e secondaria generalizzazione.

RM encefalo normale.

Completo controllo delle crisi dall'introduzione di valproato. Switch a lamotrigina dopo diagnosi di mutazione *SCN8A* con effetto gain of function.

Il quadro elettroclinico e la mutazione sono compatibili con *SCN8A*-BFIS. Le manifestazioni parossistiche di lingua e occhi sono inusuali. Tra le ipotesi diagnostiche, riguardanti la deviazione della lingua, la distonia focale oromandibolare, mai descritta in associazione a *SCN8A*. Sebbene l'esotropia infantile sia frequente, non è escludibile un'origine epilettica, data la scomparsa del fenomeno con il controllo delle crisi. È descritta associazione dello strabismo monolare con attività epilettica nelle regioni frontali o occipitali, deputate al controllo dei movimenti oculari³.

Bibliografia

1. 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
2. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):77-100. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.002
3. Brigo F, Alessandrini F, Ragnedda G, et al. Epileptic ictal strabismus: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord*. 2018;20(4):283-288. doi:10.1684/epd.2018.0980.

GENETICA

II PARTE

Estensione del fenotipo epilettico nel deficit di diidropteridina reduttasi (DHPR): una paziente con pattern tipo Lennox-Gastaut e stato di male epilettico focale dopo stroke metabolico

M. Mastrangelo¹, R. Bove¹, G. Ricciardi¹, C. Greco¹, A. Gambardella², V. Leuzzi¹, F. Pisani¹

¹Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile-Dipartimento di Neuroscienze Umane "Sapienza" Università di Roma

²Unità Operativa Complessa di Neurologia-Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche-Università Magna Grecia di Catanzaro

Il deficit di Diidropteridina Reduttasi (DHPR) è un disturbo del metabolismo della Tetraidrobiopterina (BH₄) che si presenta con distonia/parkinsonismo, ritardo psicomotorio, epilessia ed iperfenilalaninemia perinatale.

Paziente di 20 anni affetta da deficit di Diidropteridina Reduttasi (DHPR), diagnosticata in epoca neonatale dopo riscontro di iperfenilalaninemia allo screening neonatale. Conferma genetico-molecolare nel primo trimestre dopo riscontro di mutazione de novo c.41T>C in omozigosi sul gene QDPR. Quadro clinico caratterizzato da ritardo delle acquisizioni, disabilità intellettiva di grado severo e bradicinesia. Crisi epilettiche dall'età di 9 anni prima focali motorie con coscienza alterata e negli anni successivi comparsa di crisi toniche ed assenze atipiche. A 11 anni stato di male epilettico focale in corso di stroke metabolico.

Esame Neurologico: Emiparesi distonica dx.

Video EEG: Complessi PO atipici (pattern tipo Lennox-Gastaut) ad espressione diffusa con prevalenza nelle regioni fronto-centrali (sn>dx).

RM encefalo: Lesione sostanza bianca occipitale destra e alterazioni talamo sinistro e corteccia occipitale sinistra dopo stroke metabolico. Evoluzione successiva di atrofia corticale a prevalenza fronto-parietale bilaterale.

Modesto controllo delle crisi con fenobarbitale, rufinamide, lacosamide e clonazepam. Buon compenso metabolico con dieta a ridotto apporto di fenilalanina, 5-idrossitriptofano, L-Dopa, piridossina, riboflavina, folati.

Non ci sono fenotipi epilettici definiti nei pazienti con deficit di DHPR¹. Sono state descritte crisi focali sintomatiche, miocloniche e generalizzate tonico-cloniche². La possibilità di osservare un pattern tipo Lennox-Gastaut può avere rilevanti implicazioni terapeutiche per il controllo dell'epilessia, indipendentemente dal grado di compenso metabolico raggiungibile.

Bibliografia

1. Mastrangelo M. *Epilepsy in inherited neurotransmitter disorders: Spotlights on pathophysiology and clinical management. Metab Brain Dis. 2021 Jan;36(1):29-43.*
2. Furujo M, Kinoshita M, Ichiba Y, Romstad A, Shintaku H, Kubo T. Clinical characteristics of epileptic seizures in a case of dihydropteridine reductase deficiency. *Epilepsy Behav Case Rep. 2014 Mar 13;2:37-9.*

Epilessia farmacoresistente associata a nuova mutazione di KCNMA1

I. Filareto¹, G. Cinelli¹, I. Scalabrini¹, P. Bergonzini², E. Caramaschi², E. Spezia², L. Iughetti^{1,2}

1 Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

2 Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche materno -infantili e dell'adulto, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Mutazioni di KCNMA1 si associano a condizioni neurologiche caratterizzate da variabile associazione di disturbi del movimento, disabilità intellettiva, crisi epilettiche nel 50% dei casi.

Bambina di 19 mesi, ricoverata per comparsa di mioclonie assiali pluriquotidiane in cluster di 10-15 episodi, spesso determinanti caduta a terra. Anamnesi muta salvo due pregressi episodi di CCF. Intrapresa terapia con VPA con iniziale buona risposta; 14 mesi dopo l'esordio peggioramento degli episodi clinici e comparsa di episodi tipo assenza per cui associata terapia con ETS e a seguire clobazam.

I pannelli NGS per epilessie precoci e miocloniche non hanno evidenziato mutazioni di rilievo; l'esoma clinico ha evidenziato la presenza di una variante in eterozigosi c.289A>C (p.Thr97Pro) del gene KCNMA1, non descritta nei database di riferimento, trasmessa de novo.

Esame neurologico nella norma salvo ritardo di linguaggio.

La videoEEG all'esordio mostrava ripetute scariche di POL-PPOL attivate dalla SLI a tutte le frequenze, associate a mioclonie assiali, degli arti superiori, palpebrali e deviazione dello sguardo verso sinistra.

All'ultimo monitoraggio EEG persistenza di scariche numerose in veglia con correlato clinico di staring e automatismi orali.

RMN encefalo non significativa.

Terapia: VPA, ETS, clobazam. In programma eventuale sostituzione di ETS con LEV se mancata risposta clinica.

Descriviamo un caso di una patologia poco nota con una mutazione non ancora descritta in letteratura che ad ora presenta epilessia farmacoresistente con mioclonie e assenze; chiediamo agli esperti eventuale esperienza su trattamenti farmacologici efficaci in pazienti con canalopatia KCNMA1.

Bibliografia

1. Miller JP, Moldenhauer HJ, Keros S, Meredith AL. An emerging spectrum of variants and clinical features in KCNMA1-linked channelopathy. *Channels (Austin)*. 2021 Dec;15(1):447-464.
2. Bailey CS, Moldenhauer HJ, Park SM, Keros S, Meredith AL. KCNMA1-linked channelopathy. *J Gen Physiol*. 2019 Oct 7;151(10):1173-1189. doi: 10.1085/jgp.201912457. Epub 2019 Aug 19.

Può uno specifico pattern EEG contribuire alla comprensione della patogenesi di una rara encefalopatia epilettica e di sviluppo? Il ruolo del burst suppression in un paziente con mutazione del gene PPP3CA.

E. Fortunato¹, J. Favaro¹, E. Cavaliere¹, E. Lorenzon¹, M. Nosadini¹, M.F. Pelizza¹, M. Carecchio², I. Toldo¹, S. Sartori¹

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

²*Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova*

Il gene PPP3CA codifica per la subunità catalitica della calcineurina, essenziale regolatore di molteplici vie di signaling Ca²⁺ mediate. Mutazioni di PPP3CA possono associarsi ad encefalopatia ad esordio precoce e severo ritardo dello sviluppo.

Maschio, 5 anni, unicogenito. Familiarità per epilessia nel ramo paterno. Nato a termine da parto distocico, gravidanza normodecorsa; perinatalità regolare. A 2 mesi esordio di epilessia focale con crisi multifocali pluriquotidiane farmaco-resistenti (ACTH, VPA, LEV, GVG, TPM, BDZ, PB, RUF, LTG, KD). Attualmente persistono crisi toniche pluriquotidiane.

Esame Neurologico: grave compromissione neurocognitiva con assenza di linguaggio, tetraparesi flaccida aposturale, frequentissime discinesie e mioclonie segmentali.

LTM: scarsa organizzazione dell'attività elettrica in veglia, in sonno pattern tipo burst suppression nella prima fase, seguito da attività lenta continua di medio voltaggio. Anomalie epilettiformi multifocali.

Frequentissimi pattern elettrici frontali bilaterali in sonno. Crisi focali con sintomatologia a minima e frequenti crisi toniche di durata ed intensità crescente nel passaggio dalla veglia alla sonnolenza e al sonno.

RMN a 2 mesi: dubbio lieve assottigliamento del corpo calloso, soprattutto dello splenio. Esoma clinico: mutazione de novo gene PPP3CA (pSer419fs).

Terapia attuale con VPA, LTG, PB, GVG, CBD e Triesifenidile.

Generalmente il burst-suppression sembra essere determinato da una disconnessione funzionale della corteccia e da un'ipereccitabilità corticale associata ad elevati livelli di calcio extracellulare. È probabile che una loss-of-function della calcineurina contribuisca alla genesi di tale pattern EEG. È dunque da considerare un'eventuale target-therapy mediante drug-repurposing (verapamil, ciclosporina).

Bibliografia

1. Qian et al, *Early-onset infant epileptic encephalopathy associated with a de novo PPP3CA gene mutation. Cold Spring Harbor Molecular case Studies (2018) 4: a002949.*
2. Mizuguchi et al. *Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. Human Molecular Genetics (2018) 27: 1421-1433.*
3. Amzica, *What does burst suppression really mean? Epilepsy & Behavior 49 (2015) 234-237.*

Mutazione de novo del gene RHOBTB2: una causa rara di Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti?

I. La Torraca¹, E. Pegorer¹, E. Sangiorgi¹, A.L. Ghobert¹, J. Proietti^{1,2}, F. Darra^{1,2}, B. Dalla Bernardina^{1,2}, G. Cantalupo^{1,2}

¹*Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona/Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona*

²*Centro Ricerca Epilessie in Età Pediatrica (CREP), Verona*

Si riporta il caso di un paziente di 9 mesi con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica associata a variante *de novo* c.1532G>A.p.(Arg51GIn) in eterozigosi del gene RHOBTB2.

Esordio all'età di due mesi e mezzo con comparsa di episodi critici multifocali pluriquotidiani, caratterizzati da aresponsività, arresto motorio, apnea, cianosi, talvolta deviazione dello sguardo, solo parzialmente responsivi alla politerapia farmacologica. Attualmente in terapia con Lacosamide, Carbamazepina, Fenobarbital e Clonazepam, con persistenza di episodi critici plurimensili.

Quadro neurologico dominato da ipotonia generalizzata, ritardo nelle acquisizioni dello sviluppo neuromotorio. All'età di 9 mesi non mantiene la posizione seduta autonomamente. Assente lallazione.

All'esordio tracciato EEG caratterizzato da anomalie intercritiche multifocali e crisi focali migranti a prevalente origine posteriore; attualmente tracciato intercritico privo di anomalie con buona modulazione dell'attività elettrica.

RM encefalo all'esordio negativa, fatta eccezione per sospetto cefaloematoma calcificato parietale sinistro. Accertamenti metabolici negativi.

Il gene RHOBTB2 codifica per una GTPasi atipica del trasmettitore RHO, che riveste un ruolo importante nella regolazione di ciclo cellulare e apoptosi^[1]. Varianti patogenetiche di tale gene sono state descritte per la prima volta in letteratura nel 2018, associate ad epilessia ad esordio precoce, ritardo dello sviluppo psicomotorio, disturbi del movimento, microcefalia^[2]. Finora sono stati descritti 29 casi in tutto il mondo^[3].

Si presenta questo caso per discutere il suo possibile inquadramento in una forma di Epilessia dell'Infanzia con Crisi Focali Migranti (EIMFS), per avere suggerimenti terapeutici ed eventualmente raccogliere casi analoghi in ambito LICE.

Bibliografia

1. Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, Yokochi K, Taniguchi-Ikeda M, Aoto K, Amin MB, Maruyama A, Nagase H, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Iijima K, Nonoyama S, Matsumoto N, Saito H. *De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. Hum Mutat. 2018 Aug;39(8):1070-1075. doi: 10.1002/humu.23550. Epub 2018 May 25. PMID: 29768694.*
2. Straub J, Konrad EDH, Grüner J, Toutain A, Bok LA, Cho MT, Crawford HP, Dubbs H, Douglas G, Jobling R, Johnson D, Krock B, Mikati MA, Nesbitt A, Nicolai J, Phillips M, Poduri A, Ortiz-Gonzalez XR, Powis Z, Santani A, Smith L, Stegmann APA, Stumpel C, Vreeburg M; Deciphering Developmental Disorders Study, Fliedner A, Gregor A, Sticht H, Zweier C. *Missense Variants in RHOBTB2 Cause a Developmental and Epileptic Encephalopathy in Humans, and Altered Levels Cause Neurological Defects in Drosophila. Am J Hum Genet. 2018 Jan 4;102(1):44-57. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.11.008. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276004; PMCID: PMC5777381.*
3. Defo A, Verloes A, Elenga N. *Developmental and epileptic encephalopathy related to a heterozygous variant of the RHOBTB2 gene: A case report from French Guiana. Mol Genet Genomic Med. 2022 Jun;10(6):e1929. doi: 10.1002/mgg3.1929. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35315256; PMCID: PMC9184662.*

Deficit di DNAJC12: il caso di due sorelle con iperfenilalaninemia di grado lieve e compromissione neurologica

E. Fino¹, G.M. Scaturro², S. Balestrini¹, R. Guerrini¹, E. Procopio².

¹*Neurologia Pediatrica, Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU “A. Meyer” - IRCCS, Firenze*

²*Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU “A. Meyer” - IRCCS, Firenze*

Il deficit della proteina cochaperone DNAJC12 è un disordine del metabolismo della Fenilalanina recentemente descritto in casi di Iperfenilalaninemia (HPA) di grado lieve in assenza di varianti del gene *PAH*, codificante per l'enzima epatico Fenilalanina Idrossilasi, e dei geni coinvolti nella sintesi e rigenerazione del cofattore Tetraidrobiopterina (BH4). Descriviamo due sorelle nate da genitori consanguinei: la minore è giunta alla nostra attenzione per positività allo Screening Neonatale per lieve HPA: escluse alterazioni del gene *PAH* e dei geni BH4-correlati, abbiamo analizzato il gene DNAJC12 riscontrando la delezione omozigote c.58_59del p.(Gly20Metfs*2). La maggiore, valutata all'età di sette anni, presentava un quadro neurologico di atassia con ripetute cadute, discinesie degli arti superiori, tremore intenzionale e lieve disabilità intellettiva, con quadro neuroradiologico normale e lieve HPA: è risultata anch'ella omozigote per la stessa delezione. In entrambe abbiamo rilevato bassi livelli liquorali di Acido Omovanillico e acido 5-idrossi-indolacetico, con normali livelli di Pterine e Neopterine liquorali. Per entrambe è stata avviata dieta a basso introito di PHE e terapia con Sapropterina (10 mg/Kg/die), L-Dopa e 5-idrossi-Triptofano (6 mg/Kg/die): la minore, nonostante scarsa aderenza alla dieta è rimasta asintomatica sul piano neurologico (ultimo follow-up: cinque anni e quattro mesi), eccetto un lieve disturbo del linguaggio in un contesto di bilinguismo; la maggiore ha mostrato minima progressione della sintomatologia neurologica, con miglioramento della prassia motoria. Riteniamo indicato considerare la diagnosi genetica di deficit di DNAJC12 nei pazienti con quadro clinico di interessamento neurologico e lieve HPA non altrimenti inquadrabile eziologicamente, soprattutto per la presenza di terapia mirata disease-modifying.

Bibliografia

1. Anikster, Y. et al. Biallelic Mutations in *DNAJC12* Cause Hyperphenylalaninemia, Dystonia, and Intellectual Disability. *Am. J. Hum. Genet.* 100, 257–266 (2017).
2. Van Spronsen, F. J. et al. Heterogeneous clinical spectrum of *DNAJC12*-deficient hyperphenylalaninemia: from attention deficit to severe dystonia and intellectual disability. *J. Med. Genet.* (2017).
3. Veenma, D., Cordeiro, D., Sondheimer, N. & Mercimek-Andrews, S. *DNAJC12*-associated developmental delay, movement disorder, and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 26, 1867–1870 (2018).

Encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazione del gene KIF5B, un complesso quadro sindromico

M. Trivisano¹, A. de Dominicis¹, C. Calabrese¹, M. Niceta², F. Vigevano¹, M. Tartaglia², N. Specchio¹

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

2 Laboratorio di Genetica molecolare e Genomica funzionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

KIF5B è un gene candidato per disturbi del neurosviluppo, non ancora descritto in associazione ad epilessia. Descriviamo il caso di un bambino di 9 anni grave disabilità intellettiva ed epilessia farmacoresistente.

Bambino di 9 anni. Non familiarità per epilessia. Nato da parto gemellare a 37 settimane. Parto eutocico.

Presenta un grave ritardo psicomotorio. Eseguita gastrostomia a 18 mesi.

Esordio epilessia nei primi giorni di vita con spasmi epilettici ed un EEG con pattern di burst-suppression. Successivamente comparsa di crisi focali, toniche e miocloniche a frequenza plurigiornaliera. Ha presentato anche diversi episodi di stato epilettico refrattario, che hanno necessitato di trattamento in terapia intensiva.

Provate diverse terapie (CBZ, LEV, TPM, ACTH, PB, RFN, GVG, CNZ, CLB, CBD) con scarsa efficacia.

Esame Neurologico: Nessuna acquisizione. Grave ipotonia assiale. Non raggiunto il controllo del capo. Minima interazione ambientale. Linguaggio assente.

EEG caratterizzato da un quadro di burst-suppression nei primi mesi di vita associato a spasmi epilettici. Successivamente, l'EEG ha mostrato la presenza di anomalie epilettiformi multifocali.

Registrazione delle crisi a semeiologia polimorfa descritte in anamnesi. PEV di aumentata latenza, ERG nella norma.

Le RMN encefalo eseguite all'età di 2 mesi, 8 mesi e a 3 anni hanno mostrato la presenza di un'atrofia corticale progressiva e assottigliamento del corpo calloso.

Screening biochimico e metabolico: nella norma.

Array-CGH e pannello NGS per encefalopatie epilettiche e di sviluppo: nella norma.

WES: variante missenso patogenetica nel gene KIF5B (c.1610T>C; pLeu537Pro)

Questo caso espande la genetica delle encefalopatie epilettiche e di sviluppo con spasmi epilettici con burst-suppression¹.

Bibliografia

- 1. Flex E. et al. Dominantly acting KIF5B variants with pleiotropic cellular consequences cause variable clinical phenotypes. Human molecular genetics, 2022, Vol 00,00 ,1-16*

NEUROCHIRURGIA

Iter prechirurgico e strategia chirurgica in paziente con crisi ipermotorie in sonno e deficit motorio da esiti di poliomielite

N. Panza¹, C. Barba¹, M. Montanaro², L. Biagi², G. Donatelli², M. Cosottini², G. Plazzi³, R. Guerrini¹

Dipartimento di Neuroscienze IRCCS A. Meyer¹, Firenze; Laboratorio di Fisica Medica e Risonanza Magnetica IRCCS Stella Maris², Pisa; Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie Azienda USL di Bologna Ospedale Bellaria³

Descriviamo il caso di un paziente di 47 anni con epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno, esordite all'età di 30 anni e scarsamente controllate dalla terapia farmacologica, in soggetto con adeguato livello cognitivo ed emiparesi sinistra esitale di progressiva poliomielite. I seriati EEG di veglia e sonno avevano documentato sporadiche anomalie parossistiche fronto-centrali sinistre. RM encefalo a 1.5T e a 3T non documentavano anomalie grossolane di sviluppo corticale. L'analisi NGS di un pannello di geni associati a epilessia e malformazioni corticali era risultata negativa. Un monitoraggio video-EEG prolungato ha recentemente permesso di registrare episodi critici focali a semiologia ipermotoria in sonno, a origine fronto-dorsale sinistro. Le terapie farmacologiche utilizzate a dosaggio adeguato sono risultate scarsamente efficaci nel tempo. Nel sospetto di una malformazione di sviluppo corticale nel lobo frontale non detectabile alle RM encefalo convenzionali, concordavamo l'esecuzione di RM encefalo 7T, che ha permesso di caratterizzare una displasia corticale focale in regione dorsale-laterale frontale a sinistra, non distante dall'area motoria deputata al controllo della mano. Nell'ipotesi terapeutica di un intervento di chirurgia dell'epilessia, in virtù della sede della lesione e dell'esistente deficit motorio, il paziente eseguiva inoltre fMRI, che non mostrava attivazioni funzionali nell'area displasica. Questo caso viene presentato per discutere il valore aggiunto della RM 7T ed il bilancio costi benefici dell'intervento in area eloquente di un paziente adulto con deficit motorio pregresso, ipsilaterale alla lesione epilettogena.

Bibliografia

- 1. Opheim G et al., "7T Epilepsy Task Force Consensus Recommendations on the Use of 7T MRI in Clinical Practice", Neurology 2021 Feb 16;96(7):327-341*
- 2. De Ciantis et al., "7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging", Epilepsia. 2016 Mar;57(3):445-54*

Epilessia del cingolo: un caso clinico di difficile gestione per attivazione bilaterale del network patologico

V. Pelliccia, M. Cossu, F. Gozzo, M. Revay, L. Tassi

Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" ASST Niguarda, Milano

Le epilessie focali rappresentano il target della Chirurgia dell'Epilessia, ma in caso di crisi bilaterali l'opzione chirurgica trova difficilmente applicazione.

Paziente di 36anni, senza antecedenti significativi. Destrimane. Infermiere.

In età adolescenziale episodi descritti come "sensazione che i pensieri si distacchino dalla realtà", breve durata, non interpretati come epilettici.

A 18anni crisi con evoluzione tonico-clonica bilaterale. Posta diagnosi di epilessia, viene intrapresa terapia anticrisi con beneficio. Dai 25anni ricomparsa di crisi: sensazione epigastrica ascendente e distacco dalla realtà, non risponde, pallido, automatismi gestuali bilaterali, non automatismi oroalimentari né posture distoniche. Non deviazioni del capo e dello sguardo. Al termine non deficit del linguaggio. Consapevole di aver avuto la crisi. Frequenza plurisettimanale.

Video-EEG: in intercritico buona organizzazione del tracciato in veglia ed in sonno, anomalie lente ed epilettiformi sulle regioni temporali bilateralmente. Registrato un episodio critico abituale associato ad una scarica temporale bilaterale.

RM encefalo: lesione in parte calcifica con una verosimile componente adiposa in corrispondenza del ginocchio del cingolo sinistro.

PET cerebrale: ipometabolismo temporo-polare e mesiale sinistro e ipometabolismo in corrispondenza della lesione.

Il paziente è stato sottoposto ad intervento di lesionectomia frontale mesiale sinistra. Istologia: amartoma calcifico/dermoide. Non crisi dall'intervento tranne una con evoluzione tonico-clonica bilaterale per assunzione irregolare della terapia.

Discutiamo questo caso per le particolari correlazioni anatomo-elettro-cliniche stabilite considerando il network sottostante, evidenziato dalla rapida diffusione elettro-clinica dal cingolo anteriore alle regioni temporali mesiali. Portiamo in discussione anche il contemporaneo coinvolgimento temporale bilaterale che ha reso ancora più complessa l'interpretazione dei dati.

Utilizzo sequenziale di Stereo-EEG e ablazione laser RM guidata (MRg-LiTT) in un caso di epilessia focale farmaco-resistente RM-negativa

E. Cognolato^{1,2}, M. Pacetti⁴, D. Chiarello³, G. Nobile^{1,2}, L. Bosisio^{1,2}, S. Francione³, P. D'Orio³, D. Tortora⁵, L. Nobili^{1,2}, A. Consales⁴

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuropsichiatria Infantile, Genova – Membro Network ERN Epi Care

²Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili Università degli studi di Genova, DINOEMI, Genova

³Centro "Claudio Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Niguarda, Milano

⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neurochirurgia, Genova

⁵IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neuroradiologia, Genova

La termoablazione laser stereotassica RM-guidata (MRg-LiTT) è una metodica miniminvasiva in rapida espansione in chirurgia dell'epilessia, in particolare per lesioni profonde e di difficile accesso¹.

L'utilizzo in altre lesioni è scarsamente riportato in letteratura, particolarmente in caso di epilessie focali farmaco-resistenti senza alterazioni RM, studiate con sEEG²

Femmina, 12 anni, affetta da epilessia focale farmaco-resistente. Nata a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Regolare sviluppo psicomotorio. Dagli 8 anni insorgenza di crisi stereotipe caratterizzate da sensazione di irrigidimento all'arto inferiore destro, seguita da ipertono allo stesso livello e da una possibile evoluzione tonico-clonica bilaterale.

Esame obiettivo nella norma. Una video-EEG identificava a livello delle derivazioni centro-parietali di sinistra e del vertice l'origine delle crisi. La RM encefalo era negativa. La paziente veniva sottoposta ad esplorazione Video-Stereo-EEG che identificava nel cingolo centrale l'esordio delle crisi, con un successivo, ma significativo coinvolgimento, anche per modalità di scarica, della porzione posteriore del lobulo paracentrale e dell'adiacente precuneo. Al termine della Stereo-EEG erano effettuate delle termocoagulazioni, con successivo periodo libero da crisi di 7 mesi. Considerata la localizzazione della zona epilettogena, i potenziali rischi di un intervento di cortectomia e il beneficio delle termocoagulazioni, era indicata MRgLiTT la cui traiettoria veniva pianificata sulla base dei risultati sEEG.

Paziente libera da crisi ad 11 mesi dall'intervento, la terapia farmacologica è in scalo.

Si discutono indicazioni al trattamento mediante LiTT di pazienti affetti da malformazioni corticali

Bibliografia

1. Consales A, Cognolato E, Pacetti M, Mancardi MM, Tortora D, Di Perna G, Piatelli G, Nobili L. Magnetic Resonance-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy (MR-gLiTT) in Pediatric Epilepsy Surgery: State of the Art and Presentation of Giannina Gaslini Children's Hospital (Genoa, Italy) Series. *Front Neurol.* 2021 Oct 26;12:739034. doi: 10.3389/fneur.2021.739034.
2. Remick M, McDowell MM, Gupta K, Felker J, Abel TJ. Emerging indications for stereotactic laser interstitial thermal therapy in pediatric neurosurgery. *Int J Hyperthermia.* (2020) 37:84–93. doi: 10.1080/02656736.2020.1769868

Recidiva post-operatoria con crisi controlaterali in paziente con FCD tipo II: quali possibili cause?

C. Pepi¹, L. De Palma¹, A. De Benedictis², G. Carfi-Pavia¹, C. Rossi-Espagnet³, C.E. Marras², F. Vigevano⁴, N. Specchio¹

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

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

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

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

Presentiamo il caso di un paziente con epilessia focale con crisi a semeiologia localizzante, con RM, PET e analisi genetiche negative, sottoposto a SEEG e successiva resezione, con diagnosi istologica di Displasia Corticale Focale (FCD) tipo IIa. Recidiva di crisi a semeiologia analoga ma controlaterali. Discutiamo le cause e/o ulteriori possibilità future.

Ragazzo di 21 anni, con regolare sviluppo. A 9 anni esordio di crisi caratterizzate da aura cefalica, oggettivamente chapeau, distonia arto superiore sinistro ed automatismi a destra.

RM, PET e pannello epilessia negativi.

EEG con sporadiche anomalie frontali destre. Crisi con scarica frontale bilaterale. Alla SEEG solo destra anomalie intercritiche e crisi mesiali su cingolo medio-anteriore (G2-3), insula-opercolo (I1-2 e 6-7) e pre-AMS (L interno). Eseguita resezione fronto-mesiale destra, istologia: FCD tipo IIa (assenza di margini liberi da displasia). Dopo qualche mese recidiva di crisi con distonia destra ed automatismi a sinistra, ad origine frontale sinistra.

Discutiamo il caso di un paziente con crisi stereotipate destre a semeiologia localizzante, con neuroimaging negativo, sottoposto a resezione fronto-mesiale destra dopo SEEG, con diagnosi istologica di FCD tipo IIa e recidiva controlaterale con crisi analoghe. Pannello genetico per epilessia negativo (comprendente geni GATOR).

Discuteremo le possibili cause o ulteriori approfondimenti.

Encefalopatia epilettica post-traumatica, quali margini per un possibile approccio chirurgico?

L. Bosisio^{1,2}, E. Cognolato^{1,2}, G. Nobile^{1,2}, G. Barbagallo^{1,2}, C. Bagliani^{1,2}, D. Tortora³, M. Cossu⁵, A. Consales⁴, M. Pacetti⁴, G. Prato¹, M.M. Mancardi^{1,2}, L. Nobili^{1,2}

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Network ERN EpiCare, Genova

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

³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuroradiologia, Genova

⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neurochirurgia, Genova

⁵ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Milano

Bambino di 8 anni, destrimane, affetto da encefalopatia epilettica farmacoresistente post traumatica associata ad esiti gliotici occipitali bilaterali e lesione retinica destra.

Non familiarità per patologie di pertinenza neurologica. All'età di 4 mesi, trauma cranico parieto-occipitale con frattura ossea, emorragia subaracnoidea e lesione retinica destra.

Esordio delle crisi all'età di 2 anni e 8 mesi, in veglia, caratterizzato da deviazione del capo a destra e vomito. Successiva evoluzione semeiologica con comparsa di fotosensibilità e remissione del vomito.

All'età di 5 anni effettuava valutazione epilettologica per chirurgia dell'epilessia in altra sede dove, a fronte della registrazione di crisi focali con origine e svolgimento sulle regioni posteriori di sinistra, non si poneva indicazione chirurgica per il rischio di cecità corticale.

Giunge alla nostra attenzione, all'età di 7 anni, dopo numerosi tentativi farmacologici fallimentari (CBZ, OXC, LCS, VPA, CLB, LEV, ETS, RFN, ZNS, Idrocortisone, LMT, CBD, Felbamato, Perampanel), per peggioramento della frequenza delle crisi (10-15 episodi/die) e deterioramento cognitivo.

Esame neurologico: strabismo convergente OS.

Monitoraggio VEEG: registrate numerose crisi focali toniche sinistre con secondaria generalizzazione, spesso precedute da lenta deviazione del capo a destra. Pattern EEG critico: scarica rapida posteriore bilaterale, predominanza sinistra, talora preceduta da PO diffuse. Pattern intercritico: attività a tipo P-PO lente posteriori sinistre; rare, asincrone anomalie destre;

Campimetria visiva: riscontro di difetti relativi e assoluti aspecifici in OS e assenza di acuità visiva in OD.

Quadro neuroradiologico: esiti gliotici post traumatici parietale sinistro e occipitali bilaterali a maggior espressione sinistra.

Terapia attuale: LMT, OXC, CLB e Perampanel.

Si discutono i dati clinici, elettrofisiologici e la possibilità di un eventuale approccio chirurgico (SEEG?).

Efficacia della termocoagulazione nel lungo termine in un paziente con displasia frontale destra: quali possibili meccanismi?

C. Galati¹, C. Luisi², L. de Palma², C. Pepi², M. Conti², G. Carfi-Pavia², L. Piscitello², C. Bonivier³, S. Sartori³⁻⁴, M. Mercier², A. De Benedictis⁵, F. Vigeveno⁶, N. Specchio²

¹ UOC Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica e di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo, Palermo

² Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Dipartimento della salute della donna e del bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli studi Padova

⁴ Dipartimento di neuroscienze, Azienda Ospedaliera di Padova, Università degli studi di Padova

⁵ Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁶ Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La termocoagulazione della zona epilettogena rappresenta una possibilità terapeutica per i pazienti epilettici farmacoresistenti non candidabili alla chirurgia resettiva¹ Tuttavia è raramente descritta remissione sostenuta delle crisi, specie nei pazienti con zona epilettogena estesa o multifocale.

Paziente di 12 anni. Normale sviluppo psicomotorio. ADHD di tipo disattentivo associato a difficoltà di pianificazione visuo-motoria. Esordio epilessia a 2 anni con crisi focali toniche e spasmi epilettici a frequenza pluriquotidiana. Iniziale risposta alla terapia con VGB. Ripresa delle crisi a medesima semeiologia a 9 aa, farmacoresistenti. Pannello NGS malformazioni corticali negativo.

Esame Neurologico: nella norma.

EEG: anomalie lente ed epilettiformi in regione frontale destra. Eseguita video-EEG e poi stereo-EEG (impianto bilaterale centrato nelle regioni frontali con prevalenza destra): registrazione di crisi epilettiche a tipo di spasmo ad esordio asincrono nei due emisferi con prevalenza destra.

RM encefalo: displasia fronto-polare destra. 18 F-FDG PET/RM: ipometabolismo frontale destro

Terapia: termocoagulazione dei soli contatti in emisfero destro coinvolti nelle crisi. Engel IA con follow-up 3 anni.

La termocoagulazione della zona epilettogena può essere una valida opzione terapeutica in soggetti con network epilettogeno unilaterale². Nel nostro caso, discutiamo la possibilità che la termocoagulazione della lesione displastica abbia determinato libertà da crisi nel lungo termine mediante l'interruzione di un network epilettogeno bifrontale apparentemente multifocale.

Bibliografia

1. M. Cossu, D. Fuschillo, G. Casaceli, V. Pelliccia, L. Castana, R. Mai, S. Francione, I. Sartori, F. Gozzo, L. Nobili, L. Tassi, F. Cardinale, G. Lo Russo, Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases, *J Neurosurg*, 2015 Dec;123(6):1358-67. doi: 10.3171/2014.12.JNS141968.
2. P. Bourdillon, J. Isnard, H. Catenoix, A. Montavont, S. Rheims, P. Ryvlin, K. Ostrowsky-Coste, F. Manguiere, Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience, *Epilepsia*, 58(1):85-93, 2017doi: 10.1111/epi.13616

Epilessia ipermotoria sonno relata associata a mutazione NPRL2: valutazione pre-chirurgica e indicazione alla chirurgia.

L. Ferri¹, L. Di Vito², R. Mai³, M. Martinoni², F. Cardinale³, V. Menghi⁴, L. Muccioli¹, L. Zanuttini¹, L. Alvisi^{1,2}, L. Licchetta², F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper⁵

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

2 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italia

3 Centro di Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano

4 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna; Unità di Neurologia, Ospedale "Infermi" di Rimini, AUSL Romagna, Rimini, Italia.

5 Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Maschio 23 anni, familiarità per epilessia nel ramo materno. Nato da parto cesario per macrosomia. Disturbo comportamentale, atteggiamento oppositivo-aggressivo e ludopatia.

18 mesi: esordio crisi con sguardo fisso e fase tonico-clonica. Durata 15-20 secondi. Valproato controlla le crisi.

4 anni: compaiono crisi toniche di breve durata con caduta a terra, talvolta con clonie prevalenti a destra, rilascio sfinterico, paresi post-critica destra. Prevalenza in sonno. Aggiunta Oxcarbamazepina con libertà da crisi.

Dai 7 anni episodi prevalenti in sonno e al risveglio:

-Soggettivamente: non preavverte/avvisa. In veglia, sensazione di brivido ed instabilità.

-Oggettivamente: irrigidimento diffuso, urlo, sguardo fisso, ampi automatismi, disturbo dell'eloquio, basculamento e grasping. Pronto recupero con amnesia dell'episodio. Durata 15-20 secondi. Frequenza pluriquotidiana malgrado varie combinazioni di farmaci anti-crisi.

-CGH Array: Duplicazione Xp22.33 di incerto significato.

-NGS: Variante c.505del, pAla169 nel gene NPRL2 verosimilmente patogena. Ereditata dalla madre.

-Monitoraggio video-EEG: Anomalie epilettiformi sulle regioni anteriori prevalenti a destra. Quattro crisi in sonno e una in veglia ipermotorie associate a sequenze ripetitive di anomalie epilettiformi sulle regioni anteriori prevalenti a destra e appiattimento diffuso del tracciato

-RM encefalo: Asimmetria degli emisferi cerebrali di volume inferiore a sinistra

-PET 18FDG cerebrale: Asimmetria a livello orbitofrontale per sinistra minore di destra.

-Analisi post-processing: L'analisi MAP e SUPRPET evidenziano un solco sospetto per displasia focale corticale a livello orbito-frontale sinistra.

Il paziente sarà sottoposto a esplorazione SEEG frontale-insulare sinistra.

Presentiamo il caso per discutere l'apporto delle tecniche di post-processing di RM ed EEG nella valutazione pre-chirurgica e il ruolo della genetica sulla decisione terapeutica.

Epilessia focale farmaco-resistente in paziente con MOGHE e mutazione somatica SLC35A2: come cambia l'approccio?

M. Pommella¹, C. Barba¹, V. Cetica¹, A. Noris², F. Giordano², R. Guerrini¹

¹ Centro di Eccellenza Neuroscienze, A.O.U Meyer, Università degli studi di Firenze, Firenze

² Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, A.O.U Meyer, Università degli studi di Firenze, Firenze

A. C. è una paziente di 16 anni con epilessia farmaco-resistente con crisi focali motorie sia spontanee che evocate da stimolo uditivo o tattile improvviso, esordita ad 11 anni di età.

Normale sviluppo psicomotorio. Epilessia con crisi quotidiane. Livello cognitivo borderline con sindrome disesecutiva.

Esame Neurologico: Nella norma.

V-EEG: anomalie intercritiche in sede centro-temporale sinistra ed episodi critici ad esordio dalle regioni centro-temporali di sinistra. Stereo-EEG in regione fronto-temporo-insulare sinistra: anomalie intercritiche fronto-temporali, crisi ad esordio frontale.

RM encefalo 3T: lieve blurring temporale e fronto-mesiale sinistro, dubbia anomalia girazione insulare sinistra. PET con FDG: ipometabolismo temporale sinistro.

Farmaco-resistente dall'esordio. Lesionectomia + corticectomia frontale sinistra SEEG guidata a novembre 2021. Successivo benessere clinico, persistenza anomalie parossistiche EEG post-operatorio.

L'analisi genetica su tessuto cerebrale ha identificato una variante a carico del gene SLC35A2, l'esame istologico ha documentato una MOGHE^{1,2}. Si presenta il caso per discutere della indicazione alle metodiche invasive, della migliore strategia chirurgica e dell'impatto del dato genetico sull'outcome e sulla decisione di sospendere la terapia in questi pazienti, alla luce dei recenti dati di letteratura.

Bibliografia:

1. Bonduelle T. et al, Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE). *Acta Neuropathol Commun.* 2021 Jan 6;9(1):3. doi: 10.1186/s40478-020-01085-3.
2. Najm I. et al, The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia.* 2022 Aug;63(8):1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301.

**EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ ADULTA
I PARTE**

Stato epilettico afasico de novo: esordio di patologia infiammatoria del SNC?

D. Salvatori^{1,2}, M. Pugnaghi², M.C. Cioclu², G. Giovannini², N. Orlandi^{1,2}, N. Biagioli^{1,2}, L. Madrassi^{1,2}, A.E Vaudano², S. Meletti^{1,2}

¹*Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia*

²*UO di Neurologia, AOU Modena, Italia*

Se le crisi epilettiche rappresentano un'eventualità rara di esordio di patologia infiammatoria del SNC [1], la probabilità che quest'ultima si manifesti con uno stato epilettico pare ancor più singolare. In tale contesto, presentiamo un caso di stato epilettico afasico come esordio clinico di malattia infiammatoria del SNC [2].

Paziente di 18 anni, anamnesi muta. Esordio clinico con afasia globale associata ad attività epilettiforme a tipo PO con andamento pseudoperiodico e fluttuazioni in frequenza 0.5 – 1Hz. Netto miglioramento clinico ed EEG in seguito a bolo di Brivaracetam. Riscontro liquorale di 2-3 bande oligoclonali (K index: 22). Screening infettivologico, autoimmunitario (comprensivo dosaggio Ab-anti-MOG e AQP4) e paraneoplastico negativo. Segue recidiva critica focale ad evoluzione bilaterale TC; impostata terapia immunomodulante con ottima risposta clinica.

Esame Neurologico: Negativo per deficit neurologici focali.

Monitoraggio videoEEG prolungato caratterizzato da anomalie lento-aguzze, raggruppate in lunghe sequenze con andamento subcontinuo in sede fronto-centrale sinistra. Non registrati episodi elettro-clinici.

Alla RM encefalo 3T alterato segnale in sede temporale sinistra con aspetto lievemente rigonfio dei giri corticali e lineare iperintensità FLAIR nel solco frontale superiore e temporale medio-superiore omolaterale. Ulteriore areola iperintensa nella sostanza bianca sottocorticale frontale anteriore destra. Alla RM encefalo-cervicale di controllo comparsa di nuova areola lanceolata a livello sottocorticale parietale destro.

Terapia: Metilprednisolone 1 gr ev per 5 giorni, con taperig per os; bolo Brivaracetam con seguente shift a Levetiracetam 750 mg bid.

Tra le patologie infiammatorie del SNC, le manifestazioni epilettiche si delineano prevalentemente nelle MOGAD [3]. Presentiamo questo caso per discutere eventuali possibilità di prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

1. Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, Dalmau J, Rossetti AO. Status epilepticus of inflammatory etiology: a cohort study. *Neurology*. 2015;85(5):464-470. doi:10.1212/WNL.0000000000001717
2. Li EC, Zheng Y, Cai MT, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis, aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Epilepsia*. 2022;63(9):2173-2191. doi:10.1111/epi.17315
3. Montalvo M, Khattak JF, Redenbaugh V, et al. Acute symptomatic seizures secondary to myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease [published online ahead of print, 2022 Sep 28]. *Epilepsia*. 2022;10.1111/epi.17424. doi:10.1111/epi.17424

Attività epilettica non convulsiva in un'astrocitopatia autoimmune da anticorpi anti GFAP

M. Contento^{1,2}, J. Fantini¹, L. Stragapede¹, M.C. Brunelli¹, F. Capozzoli¹, S. Novello¹, B. Cruciatti¹, A. Gelli¹, L. Zanet¹, L. Locatelli¹, P. Passadore¹.

1 S.C. di Neurologia, Ospedale Civile Santa Maria degli Angeli, ASFO, Pordenone.

2 Dipartimento di Neurofarba, Università degli Studi di Firenze, Firenze.

L'astrocitopatia da anticorpi antiGFAP, recentemente descritta, è finora raramente associata a quadri d'epilessia.^{1,2}

Donna di 58 anni con iperpiressia da 7 giorni. All'ingresso vigile, non deficit neurologici, non rigor, con indici di flogosi normali. Esami colturali e sierologie negativi per infezioni. Dopo due giorni confusione e rigor con attività lenta diffusa all'EEG. TC capo negativa. Rachicentesi: liquor limpido, iperprotidorrachia, ipoglicorrachia, incremento delle cellule (169/mcL, mononucleate). Ipotizzando una meningoencefalite infettiva avviati antibiotici ed antivirali ma la ricerca liquorale di virus e batteri risultava negativa. Per la comparsa di IEDs all'EEG e una crisi epilettica focale all'emisoma sx avviato antiepilettico (levetiracetam 1000mg/die). Successivamente deterioramento della coscienza, meningismo, necessità di intubazione e peggioramento dell'EEG, ai limiti per NCSE. Incrementata la terapia con levetiracetam 3000mg/die, lacosamide 200mg/die e acido valproico 800 mg/die. Alla RMN encefalo microareole iperintense in T2 al putamen, ai talami, mesencefalo, senza enhancement. Nel sospetto di encefalite autoimmune avviato steroide ad alto dosaggio e successivamente Ig endovena. Nel frattempo positività ematica e liquorale ad alto titolo per gli anticorpi antiGFAP. La paziente ha presentato un miglioramento della vigilanza e dell'EEG ma presenta una paraplegia flaccida degli arti inferiori: ad una RM del rachide in toto riscontro di mielite longitudinalmente estesa.

La paziente mostra caratteristiche tipiche dell'astrocitopatia da antiGFAP (esordio acuto meningoencefalitico e mielite longitudinalmente estesa)¹ ma anche atipiche: l'importante attività epilettica all'EEG. Punti di discussione: esperienza con questa patologia e con le sue rare complicanze epilettiche; opinioni sulle possibili ulteriori strategie terapeutiche.

Bibliografia

- 1. Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity: A French Cohort Study. Alice Gravier-Dumonceanu, Roxana Ameli, Veronique Rogemond, et al. Neurology 2022;98:e653-e668 DOI 10.1212/WNL.0000000000013087*
- 2. Savaş, M., Tzartos, J., Küçükali, C.İ. et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP)-antibody in children with focal seizures of undetermined cause. Acta Neurol Belg 121, 1275–1280 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01361-y>.*

Stati emiclonici ricorrenti e mioclono multifocale continuo in paziente affetta da celiachia diagnosticata in età adulta

M. Russo, G. Salomone, F. Valzania, R. Rizzi

Neurologia, Dipartimento Neuromotorio, Arcispedale S. Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia

La celiachia si associa a varie forme di epilessia e sembra condizionarne la risposta farmacologica. Descriviamo il caso di una paziente che a 49 anni inizia a manifestare crisi epilettiche emicloniche e tonico-cloniche con riscontro EEG di punte-onde continue centroparietali e temporooccipitali dx diffuse alle derivazioni frontocentrali sn. Nonostante una storia inveterata di anemia macrocitica e sideropenica, alvo diarroico e calo ponderale, la diagnosi di celiachia fu posta a 50 anni, dopo quella di epilessia. I vari tentativi terapeutici (topiramato, carbamazepina, valproato, levetiracetam, fenitoina, fenobarbital) e la dieta aglutinata non portano al controllo delle crisi. Dai 51 anni si instaura una condizione di mioclono focale continuo ed epilessia focale farmacoresistente (grappoli di crisi emicloniche sn con evoluzione tonico-clonica bilaterale ogni 3 mesi e concomitante aggravamento neurologico: disartria ed emiparesi sn con impossibilità alla deambulazione) da richiedere il ricovero. A 68 anni viene trattata con 2 cicli di IgG ev con beneficio sulla frequenza dei grappoli (1/anno) fino ai 73 anni quando viene nuovamente ricoverata. EEG: scarica di punte-onde a 1 Hz e onde delta continue temporo-parieto-occipitali dx con diffusione controlaterale, riconoscibile a sn rdf a 6-8 Hz reagente. Videopoligrafia: mioclono positivo e negativo multifocale asimmetrico. RM encefalo: sofferenza ipoperfusiva sottocorticale cronica e deposito emosiderinico cerebellare sinistra. Esame liquorale (chimico-fisico, ricerca virus neurotropi, pannello encefaliti autoimmuni): nella norma. La paziente viene trattata con bolo steroideo ev per 5 gg con miglioramento del quadro clinico e neurofisiologico.

Ipotizzabile una genesi infiammatoria autoimmune per lo stato epilettico della paziente: come dimostrarlo e trattarlo?

Bibliografia

1. Julian T, Hadjivassiliou M, ZisP (2019) *Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review, Journal of Neurology* 266:1557-1565
2. Briani C, Zara G, Alaedini A et al (2008) *Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. J Neuroimmunol* 195:171-17
3. Gobbi G, Bouquet F, Greco L et al (1992) *Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Lancet* 340:439-443

Stato epilettico refrattario in paziente affetta da neurosarcooidosi

R. Coa, L. Polizzi, A. Muroi, G. Defazio, M. Puligheddu

SC Neurologia, Policlinico Universitario Duilio Casula, AOU Cagliari, Cagliari

La sarcoidosi è una malattia sistemica caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi, che coinvolge il sistema nervoso centrale e periferico nel 5-26% dei pazienti. La presentazione clinica della neurosarcooidosi è eterogenea: include neuropatie periferiche e craniche, meningite linfocitaria, pachimeningite, mielopatia, endocrinopatia, lesioni parenchimali, malattia cerebrovascolare, e miopatia. La localizzazione encefalica (perivascolare) può portare alla presentazione di crisi focali o generalizzate.¹

Paziente di 46 anni, pregresso ricovero per sospetta meningoencefalite tubercolare. A settembre 2020 stato epilettico convulsivo trattato con Lacosamide. Diagnosi di neurosarcooidosi su biopsia linfonodo toracico. Scarsa compliance alla terapia farmacologica. A dicembre 2020 ricovero per crisi generalizzate con successivo stato epilettico non convulsivo refrattario, trattato con sedazione profonda fino a burst suppression, Lacosamide e Rufinamide. Introdotti Metilprednisolone e Metotrexato.

Alla dimissione potratrice di tracheostomia, sondino naso-gastrico e catetere vescicale, ipomiotrofia e ipostenia diffuse.

EEG NCSE: attività epilettiforme continua medio-anteriore destra.

RM encefalo: granulomatosi temporo-mesiale, nucleo-caudato destro, tronco encefalico e cerebellare, interessamento di tratti ottici, chiasma, emergenza del trigemino e pacchetto acustico-facciale bilateralmente; enhancement contrastografico leptomeningeo delle cisterne della base, insulare, e cerebellare.

Terapia: Lorazepam, Lacosamide, Rufinamide, Propofol, Midazolam, Metilprednisolone, Metotrexato.

La diagnosi di neurosarcooidosi è complessa ed entra in diagnosi differenziale con molteplici malattie infiammatorie del SNC.¹ Le lesioni infiammatorie encefaliche possono condurre allo sviluppo di epilessia e, in caso di riattivazione di malattia, stato epilettico, una condizione ad elevata mortalità in cui i farmaci anticrisi più moderni trovano uno spazio crescente.^{2,3}

Bibliografia

1. Barreras P, Stern BJ. Clinical features and diagnosis of neurosarcooidosis – review article. *J Neuroimmunol.* 2022; 368.
2. Farrokh S, Bon J, Erdman M, Tesoro E. Use of Newer Anticonvulsants for the Treatment of Status Epilepticus. Vol. 39, *Pharmacotherapy.* Pharmacotherapy Publications Inc.; 2019. p. 297–316.
3. Thompson AGB, Cock HR. Successful treatment of super-refractory tonic status epilepticus with rufinamide: First clinical report. *Seizure.* 2016; 39:1–4.

Epilessia multifocale farmaco-resistente con crisi riflesse post-NORSE: una sfida diagnostico-terapeutica

M. Pugnaghi ¹, G. Giovannini ^{1,2}, A.E. Vaudano ^{1,2}, O. Mecarelli ³, S. Meletti ^{1,2}

¹ *UO di Neurologia, AOU Modena, Modena*

² *Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

³ *già Sapienza Università di Roma, Roma*

L'evoluzione clinica successiva ai quadri di NORSE criptogenici riconosce un grado variabile di gravità¹. Nel nostro caso, dopo un breve periodo libero abbiamo assistito allo sviluppo di una epilessia multifocale farmaco-resistente. Paziente di 28 anni, anamnesi senza dati di rilievo. A gennaio 2022 esordio di afasia seguita da crisi tonico-cloniche subentranti, ricoverato in rianimazione (Roma), successiva evoluzione in NCSE pluritrattato con ASM (BZD, PPF, LEV, PHT, VPA, LTG, PER). Il work-up diagnostico iniziale, fra cui rachicentesi e RM encefalo, è risultato nella norma. Dimesso con EON nella norma, dopo circa un mese ripresa di crisi. Ricoverato presso Unità Monitoraggio Epilessia (Modena) a luglio 2022: registrate numerose crisi a coinvolgimento emisferico bilaterale che possono prediligere alternativamente l'emisfero sinistro o destro. Semeiologia: iniziale componente atonica a cui possono seguire clonie facio-brachiali sinistre o destre, spiccata componente riflessa (rumori, eventi improvvisi e inaspettati). Effettuato ciclo di metilprednisolone e.v. con buona risposta iniziale, poi ripresa delle crisi per cui è stato somministrato ciclo con IG e.v. È stato ripetuto uno studio per anticorpi contro antigeni di superficie neurali risultato negativo. Lo studio di RM ad alto campo non ha documentato alterazioni. Lo studio genetico ha mostrato presenza di mutazione sul gene ANK2², catalogata come VUS, che è stata descritta in casi di epilessie riflesse³. Presentiamo il caso per discutere principalmente due aspetti: 1) prospettive terapeutiche (immunomodulanti – VNS – altro); 2) possibile ruolo della mutazione ANK2 come comune substrato genetico alla base sia del NORSE che della successiva epilessia.

Bibliografia

1. Sculier C, Gaspard N (2019). *New onset refractory status epilepticus (NORSE)*. *Seizure* May; 68:72-78. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.018. Epub 2018 Sep 29.
2. York NS, Sanchez-Arias JC, McAdam ACH, Rivera JE, Arbour LT and Swayne LA (2022) *Mechanisms underlying the role of ankyrin-B in cardiac and neurological health and disease*. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:964675. doi: 10.3389/fcvm.2022.964675
3. Ratnapriya R, Satishchandra P, Dilip S, Gadre G, Anand A(2009). *Familial autosomal dominant reXex epilepsy triggered by hot water maps to 4q24-q28*. *Hum Genet* 126:677–683 DOI 10.1007/s00439-009-0718-6

Stato Epilettico non Convulsivo come presentazione clinica di Encefalite anti-GABA_B

M.R. Bianchi¹, S. Mariotto², V. Renna¹, T. Popolizio³, F. Ciccone⁴, G. Fratta¹, V. Inchingolo¹, G. d'Orsi¹

¹*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC di Neurologia, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

²*UOC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del Movimento, Università di Verona*

³*Neuroradiologia, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

⁴*Servizio di Psicologia Clinica, IRCSS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*

Riportiamo un caso di encefalite anti-GABA_B svelato da uno stato epilettico non convulsivo de novo a prevalente espressione cognitiva ed emotiva.

Paziente di 19 anni, con subacuta insorgenza di rallentamento ideativo associato ad episodi focali di perdita di consapevolezza e flushing cutanei, secondariamente bilaterali tonico-clonici. Un EEG in privazione ipnica documentava anomalie lente ed epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali di sinistra svelate da sonno leggero NREM, mentre una RM encefalo veniva refertata nella norma. Nel corso di alcuni giorni, insorgenza di deficit della memoria a breve termine, labilità emotiva ed allucinazioni visive. Un monitoraggio EEG/poligrafico prolungato documentava anomalie epilettiformi, ritmiche e reclutanti, sulle derivazioni temporali e zigomatiche bilateralmente, sincrone e asincrone, non associate ad una risposta elettro-clinica a diazepam sino a 20 mg e.v. e a lacosamide sino a 400 mg e.v.. Uno studio liquorale mostrava la presenza di bande oligoclonali con successivo riscontro su liquor e siero di anticorpi anti-GABA_B ad alto titolo. Un controllo di RM encefalo evidenziava una iperintensità T2-Flair dei lobi temporali, mentre una PET TC total body svelava esclusivamente una iperplasia timica. Dopo ciclo di cinque giorni con metilprednisolone 1 g/die, si rilevava una risposta elettro-clinica completa, confermata al follow-up clinico-strumentale eseguito a sei mesi in corso di terapia con prednisone 25 mg/die.

I punti in discussione riguardano: 1- la semiologia critica di presentazione dell'encefalite anti GABA_B; 2- il follow-up strumentale-laboratoristico con l'eventuale ruolo eziologico dell'iperplasia timica; 3-la terapia a lungo termine.

Bibliografia

1. *Boronat et al. Neurology, 2011; 76:795-800*
2. *E. Lancaster et al. Lancet Neurol, 2010; 9:67-76*
3. *Trinka et al. Epilepsia, 2015; 56:1515-23.*

**EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ ADULTA
II PARTE**

Un caso di FIRES in paziente con immunodeficit primitivo misconosciuto: casualità o causalità?

L. Muccioli¹, L. Di Vito², F. Conti³, F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper¹

1 Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna

2 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

3 IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

Introduzione: La Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) è una rara condizione clinica caratterizzata da stato epilettico refrattario new-onset con esordio a età variabile, prevalente in età pediatrica.¹ L'eziologia è sconosciuta ma è noto che sono coinvolti meccanismi neuroinfiammatori in assenza di autoanticorpi. La disregolazione immunitaria con iperinflamazione rappresenta una delle possibili espressioni degli errori congeniti dell'immunità.²

Paziente di 40 anni con storia di psoriasi cutanea ha sviluppato uno stato epilettico refrattario dopo una settimana di iperpiressia di cui non è stata identificata l'eziologia. La paziente è stata trattata con numerosi farmaci anticrisi ed anestetici in varie combinazioni, in aggiunta ad immunoterapie. La risoluzione dello stato si è verificata dopo un mese di ricovero in terapia intensiva. Il decorso successivo è stato complicato da setticemie ricorrenti, ascessi epatici ed intra-addominali in quadro di colangite sclerosante, che hanno richiesto ospedalizzazioni ripetute. Al momento presenta una epilessia farmacoresistente e sindrome frontale. L'immunofenotipizzazione ha mostrato marcata linfopenia B con ipogammaglobulinemia IgM/IgG persistente ad un follow-up di due anni, inquadrata come immunodeficit primitivo.

Esame Neurologico: iperreflessia, segni di liberazione frontale.

Durante lo stato epilettico crisi ed anomalie epilettiformi prevalenti in emisfero destro, attualmente anomalie aspecifiche prevalenti in emisfero destro.

Neuroimmagini: iperintensità di claustrum, ippocampo, amigdala bilateralmente dx>sn.

Terapia: fenitoina, valproato, fenobarbitale, zonisamide, brivaracetam, lacosamide, perampanel

Presentiamo il caso per discutere il possibile ruolo della disregolazione immunitaria nella fisiopatologia di FIRES e quali approfondimenti immunologici potrebbero essere presi in considerazione, oltre che condividere casi simili.

Bibliografia

- 1. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1398-1442. doi:10.1111/epi.17241*
- 2. Lindahl H, Bryceson YT. Neuroinflammation Associated With Inborn Errors of Immunity. Front Immunol. 2022;12:827815. Published 2022 Jan 19. doi:10.3389/fimmu.2021.827815*

Recidiva di stato epilettico in paziente con pregressa FIRES e linfopenia B

E. Matteo¹, L. Di Vito², L. Muccioli¹, L. Ferri¹⁻², L. Licchetta², B. Mostacci², C.A. Castioni², P. Tinuper³, F. Bisulli¹⁻²

1 Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie; Università di Bologna

2 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

3 Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Descriviamo il caso di un ventunenne con stato epilettico super-refrattario prolungato insorto dopo breve episodio simil-influenzale con linfopenia B e recente recidiva di stato epilettico.

Un paziente di 21 anni sano sviluppa uno stato epilettico super refrattario prolungato sei giorni dopo la comparsa di una sintomatologia simil-influenzale, per cui è stato ricoverato per quattro mesi in Terapia Intensiva. La terapia ha incluso fenobarbital, cannabidiolo, dieta chetogenica, VNS e immunomodulazione con steroidi, IvIg, plasmateresi e Anakinra. Si è ottenuto infine il controllo delle crisi e il trasferimento dalla Terapia Intensiva. Esistono deficit cognitivi ed epilessia. Gli accertamenti diagnostici non hanno condotto all'identificazione di una causa. Alla tipizzazione linfocitaria è emersa una marcata linfopenia B, con gammaglobulinemia normale e pannello per immunodeficienze congenite negativo.

Dopo otto mesi recidiva di SE, attualmente in corso da una settimana.

Esame Neurologico: disorientato; segni di liberazione frontale.

A 15 giorni dall'esordio presenza di pattern delta brush, poi regredito. Anomalie epilettiformi diffuse e crisi elettriche a partenza dalle regioni fronto-temporali destra o sinistra.

Iperintensità in T2 di claustrum e insula bilateralmente e a livello del giro del cingolo destro, dove in spettroscopia si osserva anche una lieve riduzione del mio inositolo e del NAA, e presenza di lattato.

Terapia: Perampanel, fenobarbital, zonisamide, lacosamide, cannabidiolo, valproato, clobazam, stimolatore vagale.

Richiediamo un confronto relativo a possibili ulteriori strategie terapeutiche e al ruolo causale di una possibile disregolazione immunitaria rappresentata dalla linfopenia B.

Con gli occhi chiusi: epilessia del lobo occipitale e pattern EEG inabituale suggestivo di eye-closure sensitivity prolungata nel tempo

F. Rinaldi, B. Nucera, S. Broggi, D. Flore, I. Ferraiuolo, A. Bratti, R. Nardone, F. Brigo

Dipartimento di Neurologia, Centro Epilessia, Ospedale F. Tappeiner – Merano (BZ)

L'epilessia occipitale visiva del bambino può presentare, in associazione a crisi a partenza dal lobo occipitale, anomalie epilettiformi alla chiusura degli occhi, perlopiù riferibili a fenomeno di fixation-off, scotosensibilità o eye-closure sensitivity. Si tratta tuttavia di forme autolimitantesi.

Donna di 35 anni. Dai 3 anni crisi con allucinazioni visive semplici ("puntini bianchi") in entrambi i campi visivi, seguite da alterazione del contatto, e talora cefalea occipitale con nausea. Inizialmente la frequenza era plurisettimanale, in età adulta è divenuta molto rara. Non chiari fattori scatenanti; le crisi si verificavano in varie condizioni di luminosità.

Esame Neurologico: Nella norma

Esami Neurofisiologici: Nella norma il campo visivo. EEG con anomalie epilettiformi ritmiche diffuse di lunga durata, costantemente presenti alla chiusura degli occhi, che scompaiono ad occhi aperti e in oscurità completa e ad occhi aperti con occhiali di Frenzel. Non fotosensibilità. Soglia dei fosfeni non evocabile.

Neuroimmagini: in attesa di eseguire RM encefalo

Terapia: Lamotrigina 150 mg X 2; Levetiracetam 1500 mg X 2; Clobazam 10 mg.

La paziente presenta una epilessia con crisi visive e con un pattern EEG peculiare e di difficile inquadramento, non riferibile a fixation-off o scotosensibilità. Esso appare invece riconducibile ad una eye-closure sensitivity, pur in presenza di anomalie EEG marcatamente prolungate e persistenti fintantoché la paziente mantiene gli occhi chiusi. Il fenomeno appare intrigante anche per la possibile relazione coi meccanismi corticali di genesi del ritmo dominante posteriore. Resta tuttora da chiarire l'inquadramento eziologico e sindromico e l'evoluzione.

Bibliografia

1. Termine C, Rubboli G, Veggiotti P. Eye-closure-triggered paroxysmal activity and cognitive impairment: a case report. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:115-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00708.x. PMID: 17105480.
2. Termine C, Teutonico F, Balottin U, Fasce M, Ferri M, Perna S, Piccinelli P, Rubboli G, Veggiotti P. Long-term cognitive and behavioural follow-up in three patients with eye closure-triggered paroxysmal activity. *Epileptic Disord*. 2008 Mar;10(1):22-30. doi: 10.1684/epd.2008.0172. PMID: 18367428.
3. Brigo F, Rossini F, Stefani A, Nardone R, Tezzon F, Fiaschi A, Manganotti P, Bongiovanni LG. Fixation-off sensitivity. *Clin Neurophysiol*. 2013 Feb;124(2):221-7. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.017. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22925838.

Lesione citotossica dello splenio del corpo calloso (CLOCCs) in paziente con epilessia focale sintomatica farmaco-resistente.

G. Cutillo ^{1,2}, G. Cecchetti ^{1,2,4,5}, A. Bellini ^{1,2}, G. F. Fanelli ^{1,2}, F. Minicucci ^{1,2}, C. Baldoli ³, U. Del Carro ^{1,2}, M. Filippi ^{1,2,4,5}

¹ Servizio di Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

² U.O. Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

³ Dipartimento di Neuroradiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

⁴ Centro Analisi Biosegnali, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

⁵ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Il termine lesioni citotossiche dello splenio del corpo calloso (CLOCCs) è stato proposto recentemente per descrivere un'entità patologica correlata a diverse condizioni, tra cui figurano epilessia e farmaci anticrisi. Donna, 28 anni. In anamnesi cefalea cronica e ricovero per meningite a liquor limpido cinque anni prima (RM encefalo 1.5T, analisi liquorale ed esami ematochimici negativi). All'EEG evidenza di anomalie epilettiformi diffuse. Per la successiva comparsa di episodi pluri-mensili di déjà-vù, paura e nausea, veniva impostata terapia con topiramato, poi sospeso per intolleranza a favore di carbamazepina 200 mg bid; questa veniva progressivamente sostituita per inefficacia con LEV fino a 1000 bid, con solo parziale beneficio sulla frequenza critica. Ad una RM encefalo 3T cmc eseguita a completamento diagnostico, evidenza di lesione iperintensa FLAIR/T2 allo splenio del corpo calloso priva di enhancement contrastografico e ristretta in DWI, compatibile con CLOCCs, e sclerosi ippocampale sinistra. Alla RM3T di controllo (follow-up 1 mese), eseguita contestualmente all'associazione di lamotrigina (50 mg bid) condizionante netta riduzione della frequenza critica, si rilevava calo dimensionale della lesione callosale.

Esame Neurologico: Nella norma.

Esami Neurofisiologici: EEG.

Neuroimmagini: RM3T.

Terapia: Lamotrigina 150 mg

Sulla base della correlazione temporale, le CLOCCs sono state associate in letteratura a crisi epilettiche e/o a modifiche di diversi farmaci anticrisi. Nel caso descritto non è possibile avanzare una precisa ipotesi eziopatogenetica, sebbene l'associazione con la condizione epilettica della paziente sia solida. La descrizione di casistiche più ampie permetterà una maggiore identificazione di tali lesioni e dei meccanismi patogenetici ad esse sottese.

Bibliografia

1. Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations. *Radiographics*. 2017 Mar-Apr;37(2):562-576. doi: 10.1148/rq.2017160085.
2. Lu PL, Hodes JF, Zheng X, Hu XY. Reversible Splenial Lesion Syndrome with Some Novel Causes and Clinical Manifestations. *Intern Med*. 2020 Oct 15;59(20):2471-2480. doi: 10.2169/internalmedicine.4516-20.
3. Aksu Uzunhan T, Maraş Genç H, Kutlubay B, Kalın S, Bektaş G, Yapıcı Ö, Çıracı S, Sözen HG, Şevketoğlu E, Palabıyık F, Gör Z, Çakar NE, Kara B. Cytotoxic lesions of the corpus callosum in children: Etiology, clinical and radiological features, and prognosis. *Brain Dev*. 2021 Oct;43(9):919-930. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.001.

Epilessia focale a esordio tardivo e deterioramento cognitivo: eziologia autoimmune o patologia neurodegenerativa?

E. Micalizzi^{1,6}, S. Morbelli^{3,7}, A. Ferrari¹, C. Cabona¹, G. Rebella⁴, L. Roccatagliata^{4,7}, P. Mattioli³, D. Arnaldi^{2,3}, F. Villani¹

¹UO Neurofisiopatologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

²UO Clinica Neurologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

³Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università di Genova

⁴UO Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁵UO Medicina Nucleare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁶Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

⁷Dipartimento di Scienze della salute (DISSAL), Università di Genova

Le crisi focali ad esordio tardivo sono generalmente sintomatiche di alterazioni strutturali (vascolari, tumorali), ma possono essere indizio di processi autoimmuni o di patologie neurodegenerative.

Donna con esordio nel 2016 (76 anni) di episodi soggettivi di paura e calore epigastrico ascendente. Nel 2018 crisi tonico-clonica bilaterale; da allora CBZ con beneficio. Nel 2020, comparsa di deficit mnesici soggettivi, instabilità posturale e ipersonnia. Alcuni mesi dopo, in sonno brevi episodi con brusco risveglio, sguardo spaventato e verbigerazione incomprensibile. Nel gennaio 2021 intervento di asportazione di carcinoma ovarico. Seguiva ricovero in ambiente neurologico per progressivo decadimento cognitivo.

Esame neurologico: non segni focali.

Alla video-EEG anomalie lente bitemporali.

La PET 18F-FDG rilevava un relativo ipermetabolismo temporo-mesiale bilaterale. Alla RMN encefalo con studio ASL lieve iperperfusione temporo-mesiale sinistra.

Lieve incremento delle proteine liquorali e aumento liquorale di tau e fosfo-tau, in assenza di anticorpi anti-SNC.

Nell'ipotesi di epilessia autoimmune sieronegativa, somministrata terapia steroidea con progressivo, netto miglioramento delle prestazioni mnesiche ai test neuropsicologici e transitoria libertà da crisi. Nel febbraio 2022, ricomparsa di crisi a fenomenologia soggettiva, per cui veniva ripetuto ciclo steroideo per os. Seguiva riscontro alla PET di area di ipometabolismo in sede temporo-mesiale sinistra, suggestiva per esito del processo infiammatorio.

In questo contesto, vorremmo discutere: 1) gli aspetti clinici, il ruolo del neuroimaging e dei biomarker liquorali nella diagnosi differenziale tra una patologia neurodegenerativa e un processo su base autoimmune, 2) le opzioni di trattamento immunomodulante.

Bibliografia

1. Von Podewils F, Suesse M, Geithner J, Gaida B, Wang ZI, Lange J, Dressel A, Grothe M, Kessler C, Langner S, Runge U e Bien CG. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: A prospective observational population-based cohort study. *Epilepsia*, 58(9):1542–1550, 2017. doi: 10.1111/epi.13834
2. Guerin J, Watson RE, Carr CM, Liebo GB, Kotsenas AL. Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol* 2019; 92:20170869.
3. Constantinescu R, Krysl D, Bergquista F, Andr en K, Malmstrom C, Aszt ely F, Axelsson M, Menachem EB, Blennow K, Rosengren L e Zetterberg H. Cerebrospinal fluid markers of neuronal and glial cell damage to monitor disease activity and predict long-term outcome in patients with autoimmune encephalitis. *European Journal of Neurology* 2016, 23: 796–80. doi:10.1111/ene.12942

Mioclono ad alta frequenza in una paziente con epilessia focale e positività agli anticorpi anti NMDAR

*F. Deleo, A. Stabile, S. Franceschetti, G. Didato, C. Pastori, R. Di Giacomo, M. de Curtis, L. Canafoglia
U. O. Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

L'encefalite associata a positività agli anticorpi anti NMDAR¹ (NMDAR-AbE) è caratterizzata da disturbi neuropsichiatrici associati a crisi epilettiche, disautonomia, alterazione della vigilanza e disordini del movimento².

Storia familiare e personale non significativa. All'età di 20 anni esordio improvviso di cefalea e vomito, associati a "difficoltà" episodica a muovere gli arti inferiori e a crisi focali motorie con evoluzione convulsiva. L'esame obiettivo neurologico e la valutazione cognitiva si sono mantenute sostanzialmente normali nel tempo. Una visita psichiatrica evidenziava solo labilità emotiva con umore deflesso. L'EEG, soprattutto in sonno, mostrava anomalie epilettiformi sul vertice, la RMN encefalo e midollo risultavano normali. L'esame del liquor significativo aumento delle cellule (soprattutto linfociti), degli indici delle catene kappa e lambda e la positività agli anticorpi anti NMDAR. Un EEG con poligrafia dimostrava la presenza di mioclonie d'azione a carico degli arti superiori e inferiori distalmente. Mentre agli arti superiori l'andamento era irregolare, agli arti inferiori le mioclonie erano subcontinue, ripetitive ad elevata frequenza. Clinicamente apparivano come una "vibrazione" del segmento coinvolto. Un'analisi di back-averaging e di coerenza hanno indicato un'origine corticale delle mioclonie. Il trattamento steroideo ad alte dosi ha portato a un significativo sebbene transitorio miglioramento delle crisi e del fenomeno mioclonico.

La paziente presenta una forma atipica di NMDAR-AbE in cui è dominante un inabituale disturbo del movimento di tipo mioclonico. La possibilità di un trattamento eziologico rende necessario il pronto riconoscimento di questa condizione.

Bibliografia

1. Seery N, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody (Ab)-mediated encephalitis. *Autoimmun Rev.* 2022 Apr;21(4):103057. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103057. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35092831.
2. Varley JA, Webb AJS, Balint B, Fung VSC, Sethi KD, Tijssen MAJ, Lynch T, Mohammad SS, Britton F, Evans M, Hacohen Y, Lin JP, Nardocci N, Granata T, Dale RC, Lim MJ, Bhatia KP, Lang AE, Irani SR. The Movement disorder associated with NMDAR antibody-encephalitis is complex and characteristic: an expert video-rating study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Jun;90(6):724-726.

**EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
I PARTE**

Epilessia parziale continua a foci multipli in una lattante: un caso di DEE associata al gene TBC1D24

S. Pellegrin¹, U. Piccolruaz², E. Boni¹, E. Pavlidis¹, F. Manzoni¹, M. Salandin¹, A. Ponta¹, G. Cantalupo³, L. Parmeggiani¹

¹Neurologia e Riabilitazione Età Evolutiva, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano

²Cure Palliative Pediatriche, Reparto di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano

³UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona, Verona

Mutazioni del gene TBC1D24 si possono accompagnare a quadri di DEE ad esordio precoce con crisi miocloniche farmacoresistenti e prognosi sfavorevole¹.

Lattante nata ad aprile 2022, che ha esordito a 6 settimane di vita con uno stato di male mioclonico in febbre associato ad un quadro EEG simil "suppression burst". Successivamente si è sviluppata un'epilessia farmacoresistente con crisi focali miocloniche ed episodi di epilessia parziale continua. All'esoma riscontro di eterozigosi composta (missenso, delezione) del gene TBC1D24.

Grave compromissione dello sviluppo con assenza di contatto visivo, ipotonia cervico-assiale, motricità spontanea con repertoire povero ed irritabilità.

Alla video-EEG attività elettrica con scarsa organizzazione, anomalie multifocali; documentate crisi focali elettrografiche con andamento basculante da un emisfero all'altro ed episodi di epilessia parziale continua limitati agli arti (con sede variabile), privi di correlato elettrico apparente, ma con potenziale corticale correlato al back averaging.

RMN encefalo nella norma.

Terapia: Piridossina; Levetiracetam; Fosfenitoina, Carbamazepina; Clobazam; Olio di Cannabidiolo.

Altri casi di EPC con foci multipli sono descritti in letteratura^{2,3}. Nella maggior parte dei casi si tratta di quadri farmacoresistenti anche se viene descritta una possibile risposta al cloralio idrato come ipnoinduttore³. Tuttavia, vi sono casi in cui il mioclono non riesce ad essere controllato.

Il nostro caso presenta numerose questioni aperte che vorremmo portare in discussione in particolare il potenziale beneficio del Cannabidiolo, le possibilità terapeutiche future sia per la terapia di base che la gestione in acuto degli episodi di EPC.

Bibliografia

1. Balestrini S, Milh M, Castiglioni C, et al. TBC1D24 genotype-phenotype correlation: Epilepsies and other neurologic features. *Neurology*. 2016;87(1):77-85. doi:10.1212/WNL.0000000000002807
2. Ragona F, Castellotti B, Salis B, et al. Alternating Hemiplegia and Epilepsia Partialis Continua: A new phenotype for a novel compound TBC1D24 mutation. *Seizure*. 2017;47:71-73. doi:10.1016/j.seizure.2017.03.003
3. Zhang J, Chen J, Zeng Q, et al. Infantile epilepsy with multifocal myoclonus caused by TBC1D24 mutations. *Seizure*. 2019;69:228-234. doi:10.1016/j.seizure.2019.05.010

Crisi parziali dal primo giorno di vita: malattia rara, rarissima, nuovo gene?

I. Serati¹, M. A. M. Lodi², L. Spaccini³, M. Iacone⁴, F. Arrigoni⁵, P. Veggiotti², S. M. Bova²

¹ Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria infantile, Milano

² Ospedale dei Bambini V. Buzzi, U.O.C Neurologia Pediatrica, Milano

³ Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Unità di Genetica Medica, Milano

⁴ Ospedale Papa Giovanni XXIII, Laboratorio di Genetica Medica, Sezione Genetica Molecolare, Bergamo

⁵ Ospedale dei Bambini V. Buzzi, U.O. Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Milano

Presentiamo il caso di un neonato con encefalopatia epilettica potenzialmente fatale.

Gravidanza e parto fisiologici. Primogenito di cugini di 1° grado egiziani; due fratelli della madre (figlia di cugini di 1° grado) deceduti a 2 giorni e 2 mesi di vita.

In 4° giornata comparsa di cluster di crisi rapidamente subentranti, caratterizzate da componente tonica diffusa, torsione dell'asse, cianosi marcatissima, clonie asincrone scuotenti e urlo finale. All'EEG pattern di suppression-burst (SB), asimmetrico e asincrono; crisi polimorfe multifocali a bascule e con secondaria generalizzazione a partenza dalle regioni centrali sinistre e posteriori destre.

Clinicamente fissazione assente, ipertono severo, motricità spontanea estremamente povera, caotica, sursaut. RMN, spettroscopia, FOO, ERG, ABR, ECG, ecocardiografia, AA, AO, acido lattico, acilcarnitine, galattosio, fruttosio, sulfite, AA su liquor, WES su trio negativi. PEV ipovoltati.

Trial con Vitamina B6, Acido Folinico e Piridossal fosfato EV inefficace. Con PB/PHT ev e successivamente PB/LEV per os, parziale controllo della sintomatologia critica. A 7 settimane impostata dieta chetogenica (KD), con rapido e persistente controllo delle crisi e scomparsa del SB. Dai 6 mesi KD esclusiva.

Quadro clinico evoluto verso tetraparesi spastica aposturale con severa microcefalia 41 cm (-6DS), atrofia cerebrale sopratentoriale, non calcificazioni; all'EEG graduale miglioramento dell'organizzazione, anomalie multifocali, progressivamente meno evidenti (ultimo EEG a 12 mesi). Effettuata analisi per Glut1 (neg) e biopsia muscolo-cutanea per studio catena respiratoria (in corso).

Discuteremo il ruolo della diagnosi sindromica epilettologica che come un filo di arianna ha permesso di orientare le condotte diagnostiche e terapeutiche in urgenza e in elezione.

Bibliografia

1. Eun-Hee Kim, Jeongmin Shin, Byoung Kook Lee. Neonatal seizures: diagnostic updates based on new definition and classification. *Clin Exp Pediatr.* 2022 Aug;65(8):387-397. doi:10.3345/cep.2021.01361
2. Julie Ziobro, Renée A Shellhaas. Neonatal Seizures: Diagnosis, Etiologies, and Management. *Semin Neurol.* 2020 Apr;40(2):246-256. doi: 10.1055/s-0040-1702943
3. G. Coppola. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia.* 2009 May;50 Suppl 5:49-51. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02121.x

Epilessia Parziale Continua a eziologia sconosciuta

A. Cossu^{1,4}, V. Rizzo^{1,2}, P. Palmieri^{1,2}, I. La Torraca^{1,2}, B. Dalla Bernardina⁴, T. Granata³, F. Darra^{1,2,4}, F. Ragona³, G. Cantalupo^{1,2,4}

1 UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona, Verona

2 Dipartimento Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona, Verona

3 IRCSS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

4 Centro di Ricerca per Epilessia in età Pediatrica

L'Epilessia Parziale Continua (EPC) è una manifestazione caratterizzata da mioclono epilettico (M) continuo, senza disturbo della coscienza. Le eziologie più frequentemente associate a EPC nell'età evolutiva sono l'encefalite di Rasmussen (RE) e le displasie corticali focali (FCD).

Riportiamo il caso di una paziente di sei anni presentante EPC, esordita con crisi focale a verosimile origine opercolare destra. Un esteso screening ha escluso encefaliti anticorpo-specifiche e mutazioni in geni noti. Obiettivamente: ipostenia faciobrachiale sinistra, ROT ipoelicitabili ipsilateralmente e mioclonie interessanti l'emirima buccale sinistra, lingua, orbicolare dell'occhio bilateralmente (sn>dx). Eloquio caratterizzato da ipofonia ed intercisione pseudoritmica.

EEG normovoltato, caratterizzato da attività subcontinua in banda theta a carico delle regioni fronto-centrali dell'emisfero destro e M continuo in veglia interessanti i territori riportati, con assenza di M all'AS destro. In sonno frammentazione del M con esacerbazione in corrispondenza delle fasi A del Cyclic-Alternating-Pattern.

Il back averaging ha permesso di dimostrare l'origine corticale del M e dell'intercisione fonatoria.

I PESS agli AASS hanno mostrato la comparsa di un'asimmetria in ampiezza della risposta corticale (sn>dx). RMN encefalo seriate nella norma, la PET dimostra marcato ipometabolismo dell'opercolo rolandico di destra, senza interessamento dei nuclei basali.

Trattata con metilprednisolone, Lacosamide, Fenobarbitale, Clobazam. Attualmente trattata con Valproato, Topiramato e Clonazepam, con parziale riduzione del M in sonno.

La nostra paziente non soddisfa attualmente i criteri diagnostici per RE¹, in presenza tuttavia di PET marcatamente suggestiva. Portiamo il caso in discussione per esplorare l'appropriatezza di una diagnosi di RE², indicazioni ad ulteriori indagini diagnostiche e valutare alternative terapeutiche.

Bibliografia

1. N. Villeneuve, et al. "Rasmussen's encephalitis: Early diagnostic criteria in children." *Revue Neurologique*, Vol 178,7 (2022): 666-674. doi:10.1016/j.neurol.2022.03.012.
2. S. Surana, Snehal et al. "Diagnostic algorithm for children presenting with epilepsy partialis continua." *Epilepsia* vol. 61,10 (2020): 2224-2233. doi:10.1111/epi.16650

Encefalopatia epilettica e di sviluppo a esordio precoce: un raro caso di vanishing white matter disease

I. Scalabrini^{1,3}, E. Caramaschi², I. Filareto¹, G. Cinelli¹, E. Spezia², P. Bergonzini², L. Iughetti^{1,2}

1Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia,

2Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

3 Unità Pediatria e Neonatologia, Ospedale R. di Carpi, AUSL Modena

Le mutazioni dei geni EIF2B1-5¹ si associano a quadri di leucodistrofia a raro esordio in età infantile caratterizzati da spettro clinico variabile, tipico pattern neuroradiologico², peggioramento in concomitanza di episodi infettivi intercorrenti o traumi cranici minori con prognosi infausta nella quasi totalità dei casi³. XY, genitori consanguinei. Esordio critico a 3 mesi di vita con cluster di crisi focali cloniche senza compromissione della coscienza e regressione psicomotoria. Esami ematici e indagini metaboliche negative. VideoEEG caratterizzato da alterazione dell'attività elettrica cerebrale per l'organizzazione del ritmo di fondo e la presenza di anomalie multifocali con tendenza alla generalizzazione. RMN compatibile con leucopatia da ipomielinizzazione. CGH array, cariotipo, pannello NGS epilessie e malformazioni cerebrali ad esito negativo. Evoluzione clinica con sviluppo di epilessia farmacoresistente caratterizzata da crisi polimorfe e scarsa risposta alla terapia AED (CBZ, LEV, PHT, PB, TPM). Exitus a 12 mesi di vita in seguito ad episodio infettivo acuto associato a cluster critici con sintomi autonomici quali bradicardia e apnee centrali. Diagnosi clinica ottenuta post mortem tramite esoma clinico che documentava mutazione del gene EIF2B2 (p.Val308Met-variante scaramente espressa nella popolazione generale con un solo record in letteratura) patognomica per vanishing white matter disease (VWMD). La diagnosi post mortem è stata fondamentale per il counseling genetico relativo a gravidanze future.

Descriviamo un caso clinico di leucodistrofia a raro esordio nella prima infanzia in cui l'epilessia farmacoresistente è stata la manifestazione clinica caratteristica e in cui le registrazioni prolungate videoEEG mostrano correlazione tra il peggioramento dell'organizzazione dell'attività elettrica cerebrale e il deterioramento della sostanza bianca emisferica. Chiediamo agli esperti eventuali feedback sulla gestione clinica e terapeutica di pazienti con VWMD.

Bibliografia

1. Eline M.C. et al. "Natural History of Vanishing White Matter". *Ann Neurol* 2018;84:274:288
2. Van de Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-423.
3. Hanefeld F et al. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics* 1993; 24:244-248

Encefalite recidivante da anticorpi anti-MOG

C. Cacciavillani¹, L. Rinaldi¹, G. Galati¹, F. Zuliani¹, F. Zanoncello¹, G. Carlan¹, F. Piardi², S. Mariotto³, M. Nosadini⁴, F. Darra^{1,5}, G. Cantalupo^{1,5}

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

²IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar

³Laboratorio di Neuropatologia, AOUI Verona

⁴UOC Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, AOU Padova

⁵Centro Ricerca per le epilessie in età pediatrica (CREP), Verona

Gli anticorpi anti-MOG (MOG-Abs) sono associati a disturbi neuroinfiammatori con fenotipi clinici variabili, di neurite ottica, mielite trasversa, ADEM e, più raramente, quadri atipici come quello di encefalite corticale associata a crisi epilettiche.

Descriviamo il caso di una paziente di 7 anni, che aveva presentato un episodio di ADEM con MOG-Abs all'età di 5 anni, giunta alla nostra osservazione in urgenza per cefalea da due giorni, vomito e febbre.

Eseguita all'ingresso una RMN risultata negativa. Nella stessa giornata la paziente ha presentato due episodi critici ravvicinati, il secondo di durata prolungata, trattata con Midazolam e Levetiracetam e.v. con risoluzione. Nell'ipotesi quindi di recidiva di malattia associata a MOG-Abs (MOGAD) la paziente è stata trattata con steroidi ad alte dosi. La RMN encefalo e midollo, ripetuta in sesta giornata, ha riscontrato multiple aree di iperintensità in sede cortico-sottocorticale e capsulo-nucleare prevalenti in emisfero destro, compatibili con un quadro di ADEM/encefalite da anticorpi anti-MOG, la cui ricerca è risultata positiva.

Confermata la diagnosi di MOGAD recidivante è stata impostata la terapia di mantenimento con steroidi, immunoglobuline e Micofenolato.

La RMN ad un mese dall'acuzie ha mostrato la regressione delle lesioni descritte.

Si porta in discussione il caso poiché il quadro di encefalite corticale recidivante MOG-Abs-positiva è scarsamente descritto in letteratura e fornisce alcuni spunti di riflessione sul timing delle indagini neuroradiologiche, in particolare nella diagnosi differenziale tra epilessia come sequela di MOGAD e recidiva di MOGAD, sul trattamento a lungo termine e sul ruolo del titolo di MOG-Abs.

Bibliografia:

1. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, Wassmer E; E.U. paediatric MOG consortium, Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hacohen Y, Rostasy K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Nov;29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33162302.

Encefalopatia associata a variante del gene CASK con epilessia a esordio tardivo

E. Freri, F.R. Danti, A. Stabile§, B. Castellotti◇, R. Solazzi, F. Ragona, J.C. DiFrancesco, L. Canafoglia°, T. Granata*

*Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
§UO di Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
◇SS Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

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

°Dipartimento di Epilettologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Descriviamo il caso di una bambina di 9 anni con encefalopatia associata a variante, possibilmente patogenetica, del gene CASK.

Terzogenita di genitori sani, non consanguinei. Modesta sofferenza alla nascita. Microcefalia congenita.

A 6 mesi riscontro di ritardo psicomotorio che si è poi strutturato in una grave disabilità cognitiva con assenza di linguaggio ed è risultata evidente una sindrome atassica sicuramente dai 3 e ½ anni di età, quando è giunta alla nostra prima osservazione. All'età di 7 anni esordio di crisi, al risveglio, caratterizzate da aresponsività e movimenti ritmici del capo, di durata molto prolungata, anche fino a 20 minuti, in genere favorite dallo stimolo acustico, ad elevata frequenza.

La RM encefalo mostrava la presenza di un'atrofia cerebellare; erano state eseguite numerose indagini in senso metabolico risultate negative. L'analisi genetica, effettuata tramite pannello NGS geni epilessia, ha rivelato la presenza di una variante de novo, classe 4, del gene CASK (NM_001367721,1):

c.1972C>G/p.Gln658Glu (novel).

Esame Neurologico: Sindrome atassica.

EEG: 1°EEG nella norma, successivi EEG: segnale destrutturato, anomalie multifocali, crisi registrate.

P.E.:normali

RM encefalo: atrofia cerebellare.

Esami genetici: Cariotipo, CGH array, pannello NGS geni epilessie.

Terapia Pregressa: Vigabatrin, Clobazam, Levetiracetam. Attuale terapia: Levetiracetam, Clobazam, Valproato.

In letteratura sono descritti quadri di encefalopatia da mutazione del gene CASK, associati ad epilessia, spesso farmaco-resistente, ad esordio prevalente con spasmi epilettici, anche oltre i 2 anni di età.

L'interesse di questo caso è legato al particolare pattern elettroclinico presentato dalla paziente.

Bibliografia

1. T. Nakajiri, K. Kobayashi, N. Okamoto et al. "Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation", *Brain & Development* 37 (2015) 919-923.
2. T. Giacomini, S. Nuovo, G. Zanni et al. "CASK related disorder: Epilepsy and developmental outcome", *European Journal of Paediatric Neurology* 31 (2021) 61-69.
3. H. Dubbs, X. Ortiz-Gonzalez, E. D. Marsh "Pathogenic variants in CASK: Expanding the genotype-phenotype correlations", *Am J Med Genet.* (2022); 188A:2617-2626.

**EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA
II PARTE**

Deficit del Cofattore Molibdeno a esordio neonatale: una sindrome rara trattabile con terapia sostitutiva

M. Conti¹, P. De Liso², F. Campi³, D. Longo⁴, L. M. Piscitello¹, L. de Palma¹, F. Vigevano², N. Specchio¹, L. Fusco²

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

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

³ *Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento Medico Chirurgico del Feto-Neonato-Lattante, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

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

Il Deficit del Cofattore Molibdeno (MoDC) è una patologia neurodegenerativa rara causata dall'accumulo di solfiti secondario a disfunzione di enzimi molibdeno-dipendenti. L'esordio è tipicamente neonatale con crisi epilettiche farmacoresistenti. La diagnosi è confermata dall'identificazione di varianti patogenetiche in geni che regolano la sintesi del molibdeno (MOCS1, MOCS2, MOCS3, GPHN). Per la mutazione in MOCS1, presente nei 2/3 dei casi, è disponibile la terapia sostitutiva (piranopterin monofosfato ciclica - cPMP). Bambina nata da genitori consanguinei. Ricovero in TIN per crisi epilettiche farmacoresistenti esordite a 36 ore di vita. PCR aumentata ed impregnazione leptomeningeale suggestive di meningoencefalite. Indagini infettivologiche su liquor, sangue, urine nella norma. In 7° giornata, al riscontro di solfitest positivo, xantinuria aumentata ed ipouricemia, posto il sospetto di MoDC. Richiesto esoma clinico urgente. Exitus improvviso in 19° giornata per bradicardia e desaturazione. Identificazione post-mortem di variante patogenetica in MOCS2.

Esame Obiettivo Neurologico: ipertono appendicolare; ipereccitabilità.

Esami Neurofisiologici: in 3° giornata, EEG con attività elettrica ipovoltata e crisi elettrografiche subentranti, multifocali; dalla 4° giornata, pattern di burst-suppression. Ripresa delle crisi elettrografiche all'alleggerimento della terapia antiepilettica.

Neuroimmagini: in 3° giornata, RM encefalo con edema diffuso ed impregnazione leptomeningeale sovra-sottotentoriale e perimidollare; 9 giorni dopo, atrofia ed iniziale degenerazione cistica della sostanza bianca.

Terapia: trial con vitamine senza efficacia; politerapia antiepilettica (Fenobarbital, Fenitoina, Midazolam, Lacosamide) con parziale efficacia.

Discutiamo il caso per sottolineare come nel work-up diagnostico di neonati con crisi epilettiche farmacoresistenti ed alterazioni dell'obiettività neurologica sia essenziale considerare anche MoDC per la possibile evoluzione positiva del quadro clinico attraverso la somministrazione precoce di cPMP.

Bibliografia

1. Spiegel R, et al. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *J Inher Metab Dis.* 2022 May;45(3):456-469
2. Arican P, et al. The Clinical and Molecular Characteristics of Molybdenum Cofactor Deficiency Due to MOCS2 Mutations. *Pediatr Neurol.* 2019 Oct;99:55-59
3. Johannes L, et al. Molybdenum Cofactor Deficiency in Humans. *Molecules.* 2022 Oct 14;27(20):6896

Un caso di sindrome epilettica correlata a infezione febbrile (FIRES) con outcome neurocognitivo favorevole: possibile ruolo del trattamento?

M. De Biase¹, B. Foti¹, M. Procaccini¹, S. Pulitanò³, M. Piastra³, M.L. Gambardella¹, M. Quintiliani¹, I. Contaldo¹, C. Veredice¹, D. I. Battaglia^{1,2}

¹Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Roma, Italia

²Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

³Pediatric ICU and Trauma Center, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

La FIRES è una forma di stato epilettico refrattario di nuova insorgenza (SE) ad eziologia sconosciuta, che si manifesta a seguito di un'infezione febbrile insorta tra 24 ore e due settimane precedenti l'esordio.¹ Nella patogenesi sembra determinante il ruolo di alcune interleuchine e dei relativi antagonisti recettoriali.²

Riportiamo un caso di FIRES in bambina di 10,5 anni con outcome neurocognitivo favorevole.

Esordio critico a 10 anni e 2 mesi in bambina altrimenti sana, con crisi subentranti evolute in SE super-refrattario ad analgesedazione e polifarmacoterapia anticrisi. In dodicesima giornata avviava dieta chetogena, successivamente anakinra (posologia 10mg/kg) con netto miglioramento del quadro elettroclinico. Durata SE di 18 giorni. Outcome cognitivo a 3 mesi nella norma, con punto di forza nella velocità di elaborazione. Persistono crisi focali plurisettimanali.

Esame neurologico: mai deficit neurologici focali; all'outcome obiettività neurologica nella norma.

L'EEG durante lo SE mostrava attività lenta diffusa con attività tipo delta-brushes e scariche critiche ad esordio multifocale; dopo risoluzione dello SE, progressivo miglioramento dell'attività elettrica cerebrale con ripristino del ritmo di fondo alfa.

RM in prima giornata lesione reversibile dello splenio del corpo calloso; in 8° giornata ed all'outcome iperintensità (T2-FLAIR) in ippocampo e claustrum.

Terapia: Politerapia (levetiracetam, fenobarbitale, cannabidiolo, anakinra, lacosamide) e dieta chetogena.

La FIRES si associa a prognosi severa con epilessia farmaco-resistente e compromissione cognitiva.³ Il caso riportato apre la possibilità ad un outcome favorevole probabilmente in relazione ad avvio tempestivo di terapia immunomodulante ad alte dosi e dieta chetogena.

Bibliografia

1. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia*. 2022 Aug 23. doi: 10.1111/epi.17397.
2. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, Farias-Moeller R, Payne ET, Howe CL. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 2019 Apr;85(4):526-537. doi: 10.1002/ana.25439.
3. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, Meyers E, Espinera A, Haas KF, Schmitt SE, Gerard EE, Gofton T, Kaplan PW, Lee JW, Legros B, Szaflarski JP, Westover BM, LaRoche SM, Hirsch LJ; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CCEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 Nov 3;85(18):1604-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940.

Iperattivazione simpatica parossistica in un caso di encefalopatia ipomielinizzante con epilessia farmaco-resistente.

R. Solazzi¹, E. Freri¹, F. Ragona¹, L. Canafoglia², T. Granata¹

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

²Diagnostica Epilettologica Integrata, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

La “paroxysmal sympathetic hyperactivity” (PSH) è una manifestazione clinica caratterizzata da sintomi vegetativi (tachicardia, ipertensione arteriosa, ipersudorazione), possibilmente associati a posture distoniche, a presentazione periodica. La diagnosi si basa su criteri clinici¹. La PSH è un fenomeno che si verifica prevalentemente a seguito di traumi cranici maggiori, ma è stata raramente descritta anche in altre condizioni, ad esempio in pazienti con ceroidolipofuscinosi^{2,3}.

Bambina di 3 anni con encefalopatia ipomielinizzante associata a mutazione del gene *TMEM106B*. Quadro clinico all'esordio caratterizzato da nistagmo, ipotonia e disordine del movimento ipercinetico. Si sono associate nei primi mesi di vita crisi focali motorie farmaco-resistenti, con ricorrenti stati di male, controllate da associazione di farmaci sodio-bloccanti (fenitoina, carbamazepina, lacosamide). All'età di 2 anni sono comparse manifestazioni parossistiche a semeiologia diversa, caratterizzate da pianto, ipersudorazione, tachicardia, tachipnea e posture distoniche, di durata prolungata (anche un'ora).

Esame Neurologico: Quadro di grave tetraparesi aposturale.

Il correlato delle manifestazioni parossistiche documentate durante videoEEG era costituito da attività lenta ampiovoltata, in assenza di anomalie epilettiformi.

Neuroimmagini: Quadro di leucoencefalopatia ipomielinizzante.

Lo scalo dei farmaci anticrisi ha determinato una progressiva riduzione dell'intensità, della durata e della frequenza delle manifestazioni parossistiche.

Le manifestazioni parossistiche presentate dalla paziente sono state inquadrare come PSH, di cui venivano soddisfatti i criteri clinici. Verrà mostrata la documentazione iconografica delle stesse, con particolare attenzione alla diagnosi differenziale con le crisi epilettiche. Verrà inoltre discusso il possibile meccanismo patogenetico, includendo il possibile effetto iatrogeno dei farmaci anticrisi.

Bibliografia

1. Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, Huang GH, Zhang GM. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2020 Feb 25;11:81. doi: 10.3389/fneur.2020.00081.
2. John R. Ostergaard, Paroxysmal sympathetic hyperactivity in Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease), *Autonomic Neuroscience, Volume 214, 2018, Pages 15-18, ISSN 1566-0702, https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.07.003.*
3. Himmelrich MD, Pritchard JM, Gutierrez C, Dutta TLM. Paroxysmal sympathetic hyperactivity following status epilepticus in a 22-year-old with Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: A case report. *Epilepsy Behav Rep.* 2021 Jan 19;15:100427. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100427.

Encefalopatia Epilettica a eziologia ignota ed esordio precoce

S. Lo Cascio¹, M. R. Ruta², F. Marchese²

¹ Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo, Pro.MI.SE G. D'Alessandro.

² Azienda Sanitaria Provinciale Palermo (ASP 6), Ambulatorio di "Epilessie e Cefalee"

Bambina di 2 anni affetta da encefalopatia epilettica farmacoresistente, ritardo psicomotorio globale ad eziologia ignota.

Unicogenita da genitori non consanguinei. All'anamnesi familiarità positiva per convulsioni febbrili (madre) ed epilessia di nnd (nonna materna). Anamnesi fisiologica e remota mute. All'età di 6 mesi comparsa di episodi critici tipo spasmi, in cluster. Da allora comparsa di episodi caratterizzati da sospensione dello stato di coscienza, deviazione dei globi oculari a destra, estensione del braccio omolaterale e ipotono arto superiore controlaterale, di durata variabile, a risoluzione spontanea. Nel post-critico permaneva deficit stenico arto superiore sinistro. Agli EEG riscontro di attività di fondo scarsamente organizzata per diffusa attività Theta/Delta F-T a dx e concomitante registrazione di evento critico elettricamente caratterizzato da onda lenta seguita da ritmo reclutante T sx>dx. Numerosi tentativi terapeutici inefficaci, attualmente in politerapia farmacologica (acido valproico, carbamazepina, fenitoina). Genetica: (NGS ed array CGH): negativa. Studio dell'esoma: in corso.

Esame Neurologico: ritardo psicomotorio. Scarso aggancio visivo, linguaggio limitato alla produzione di vocalizzi a scopo non sempre comunicativo.

EEG seriati: anomalie epilettiche sulle aree posteriori di sinistra, nel contesto di attività di fondo theta/delta, scarsamente organizzata.

Neuroimmagini: ECO trans-fontanellare (2021): nella norma, RMN encefalo (2021): nella norma

Terapia nel tempo: Carbamazepina, Valproato, ACTH, Vigabatrin, Flunarizina, Clonazepam, Valproato, Levetiracetam, Topiramato.

Il caso clinico offre numerosi spunti di discussione essendo molto complesso sia nell'inquadramento diagnostico che nella gestione terapeutica.

Bibliografia

1. Guery D, Rheims S. *Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Jul 12;17:2229-2242. doi: 10.2147/NDT.S256699. PMID: 34285484; PMCID: PMC8286073.
2. Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. *Pharmacogenetics of Drug-Resistant Epilepsy (Review of Literature). Int J Mol Sci.* 2021 Oct 28;22(21):11696. doi: 10.3390/ijms222111696. PMID: 34769124; PMCID: PMC8584095.
3. Specchio N, Curatolo P. *Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain.* 2021 Feb 12;144(1):32-43. doi: 10.1093/brain/awaa371. PMID: 33279965.

Epilessia combinata farmacoresistente: assenze precoci dell'infanzia e crisi focali, quale diagnosi?

G. Barbagallo^{1,2}, L. Bosisio^{1,2}, E. Cognolato^{1,2}, G. Nobile^{1,2}, G. Prato^{1,2}, D. Tortora³, L. Nobili^{1,2}, M.M. Mancardi^{1,2}

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Genova-Network ERN EpiCare

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

³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuroradiologia, Genova

Bambina, di 5 anni, italiana, nata da genitori non consanguinei e affetta da epilessia farmacoresistente con caratteristiche focali e generalizzate.

Anamnesi personale non contributiva, familiarità per convulsioni febbrili semplici, rettocolite ulcerosa e cefalea nel ramo materno.

All'età di 18e 30 mesi primi episodi critici caratterizzati da convulsioni febbrili semplici.

A 31 mesi comparsa di crisi generalizzate pluriquotidiane a tipo assenza, trattate con acido valproico e successivo add on di etosuccimide con parziale controllo.

All'età di 4 anni e 6 mesi comparsa di crisi focali temporali di cui una registrata con Video-EEG.

I successivi traccati intercritici eseguiti in sonno hanno permesso di escludere un quadro di stato epilettico elettrico in sonno. Nei mesi sono comparse anche crisi focali motorie in veglia.

L'add on terapeutico con levetiracetam ha determinato un controllo degli eventi focali, tuttavia, per persistenza di episodi generalizzati, è stato tentato lo shift levetiracetam-lamotrigina senza un significativo beneficio.

L'esame neurologico risulta normale e lo sviluppo psicomotorio è adeguato all'età cronologica della bambina.

L'imaging neuroradiologico (RM encefalo scanner 3T) non mostra alterazioni strutturali di rilievo.

L'approfondimento genetico, mediante pannello NGS per encefalopatie epilettiche, si è rivelato negativo.

Risulta in corso lo studio dell'esoma.

Attualmente la bambina assume politerapia farmacologica (VPA, ETS, LEV, LMT).

Si discutono i dati clinici ed elettrofisiologici, l'inquadramento sindromico e si chiedono suggerimenti terapeutici.

Epilessia in un caso di tetrasomia 18p: caratterizzazione clinica e elettroencefalografica

E. Crotti², E. M. Fazzi^{1,2}, G. Milito², P. Accorsi², L. Giordano², P. Martelli²

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

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

La tetrasomia 18p risulta dalla presenza di un cromosoma sovranumerario composto da due copie del braccio corto del cromosoma 18. E' una sindrome rara, con una prevalenza di 1:40000 n.v., ed è caratterizzata da ritardo dello sviluppo psicomotorio di entità variabile, microcefalia, dismorfismi, ipoaccrescimento e difficoltà di alimentazione, anomalie della motricità, strabismo, cifosi o scoliosi, in alcuni casi epilessia, ma senza descrizione specifica in letteratura.

Presentiamo il caso di una bimba di 6 anni. L'esame neurologico è caratterizzato da microcefalia, ipotonia, marcia atassica; la valutazione neuropsicologica da ritardo psicomotorio di grado moderato e disturbo misto di linguaggio, comportamento caratterizzato da disattenzione e iperattività.

Alla RM encefalo sono state rilevate aree di gliosi della sostanza bianca peri e sovratrigonale; lieve assottigliamento del corpo calloso.

In associazione al quadro di base sono comparse intorno a 19 mesi crisi di tipo assenze atipiche con arresto psicomotorio, mioclonie palpebrali e cedimento del capo.

All'EEG l'attività di fondo in veglia e sonno è caratterizzata dalla presenza di anomalie di organizzazione; sono presenti crisi elettriche e elettrocliniche date da scariche di punta-onda con morfologia irregolare a 2,5-3 Hz.

La bimba è stata posta in trattamento con valproato, levetiracetam, etosuccimide, clobazam in varie combinazioni con beneficio solo parziale. Attualmente le crisi sono discretamente controllate con associazione di etosuccimide e clonazepam.

Nella tetrasomia 18p è stata segnalata in letteratura la presenza di epilessia, ma senza caratterizzazione clinica delle crisi e del pattern EEG, che descriviamo in questo caso.

Bibliografia

- 1. RO'Donnell L, Soileau BT, Sebold C, Gelfond J, Hale DE, Cody JD. Tetrasomy 18p: report of cognitive and behavioral characteristics. Am J Med Genet A. 2015 Jul*
- 2. Sebold C, Roeder E, Zimmerman M, Soileau B, Heard P, Carter E, Schatz M, White WA, Perry B, Reinker K, O'Donnell L, Lancaster J, Li J, Hasi M, Hill A, Pankratz L, Hale DE, Cody JD. Tetrasomy 18p: report of the molecular and clinical findings of 43 individuals. Am J Med Genet A. 2010 Sep*
- 3. Slimani W, Ben Khelifa H, Dimassi S, Chioukh FZ, Jelloul A, Kammoun M, Hannachi H, Bouslah S, Jammali N, Sanlaville D, Saad A, Mougou-Zerelli S. Clinical and molecular findings in nine new cases of tetrasomy 18p syndrome: FISH and array CGH characterization. Mol Cytogenet. 2019 Feb*