

**Riunione Policentrica in
Epilettologia
Roma, 26-27 Gennaio 2017**

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

**PROGRAMMA SCIENTIFICO
E
LIBRO DEGLI ABSTRACT**

Comitato Scientifico ed Organizzatore

Giuseppe Capovilla
giuseppe.capovilla@asst-mantova.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Pasquale Striano
strianop@gmail.com

Flavio Villani
flavio.villani@istituto-besta.it

Sede

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

Segreteria Organizzativa



PTS CONGRESSI
SEGRETERIA LICE
Via Nizza 45, 00198 Roma
Tel. 06 85 35 55 90
Fax 06 85 35 60 60
www.ptsroma.it/poli2017
Segreteria.Lice@ptsroma.it



Giovedì 26 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

Riunione Commissione Genetica

10:00 – 10:40 **Discussione del fenotipo**

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

Nuova mutazione del gene KCNQ2 con fenotipo intrafamiliare variabile
S. Siliquini (Ancona)

“Mioclono” ed EEG “atipico” in paziente con nuova mutazione KCNQ2 de novo
M.S. Vari (Genova)

Epilessia focale farmaco-resistente ad esordio nel 1° anno e “mutazioni” di SCN1A e KCNQ2
L. Pellizzari (Padova)

Due casi “mild” di mutazione SCN8A: fenotipo in espansione
A. Bonuccelli (Pisa)

Mutazione de novo CHD2: solo epilessia?
S. Troisi (Napoli)

10:40 – 12:20 **Studi Collaborativi**

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

Presentazione Progetti Collaborativi “cofinanziati” LICE

Genetica Epilessie temporali mesiali
C. Nobile (Padova)

Genetica delle Epilessie Miocloniche Progressive
L. Canafoglia (Milano)

Genetica Epilessie Focali Idiopatiche
L. Licchetta, T. Pippucci (Bologna)

Sindrome di Jeavons (EMA)
A. Coppola (Napoli)

Aggiornamenti e nuove proposte

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

Sindrome di Lennox-Gastaut
F. Zara (Genova)

Proposta studio collaborativo S. di Janz (BIOJUME)
P. Striano, A. Orsini (Genova)

Proposta di studio biochimico in Malattia di Lafora
P. Striano (Genova), R. Michelucci (Bologna) e Gruppo collaborativo PME

Nuova mutazione del gene *KCNQ2* con fenotipo intrafamiliare variabile

S. Siliquini¹, E. Cesaroni¹, S. Cappanera¹, G. Discepoli², L. Porfiri¹, V. Tiberi¹, C. Passamonti¹, N. Zamponi¹

¹Ospedali Riuniti, Ospedale Pediatrico Salesi/Neuropsichiatria Infantile, Ancona

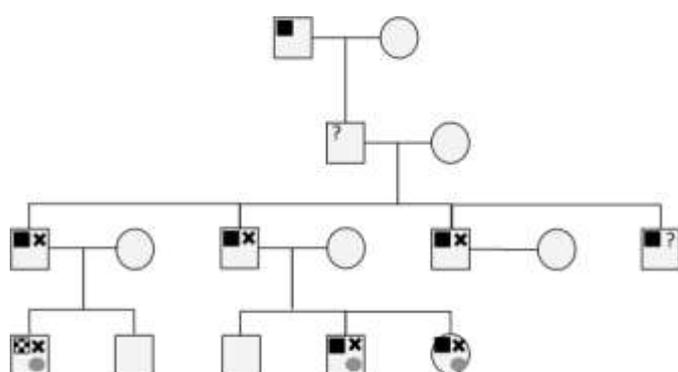
²Ospedali Riuniti, Ospedale Pediatrico Salesi/Clinica Pediatrica, Ancona

L'epilessia *KCNQ2*-relata comprende quadri clinici variabili dalla forma familiare benigna ad entità più complesse quali l'encefalopatia epilettica ad esordio precoce.

L'epilessia familiare benigna associata a mutazioni del gene *KCNQ2* è trasmessa con modalità autosomica dominante. Data la rarità, la complessità delle mutazioni del gene *KCNQ2* e la variabilità fenotipica interfamiliare, correlazioni genotipo-fenotipo sono difficili da stabilire. Dalla letteratura sappiamo che una stessa mutazione del gene presenta tipicamente caratteristiche fenotipiche sovrapponibili all'interno della stessa famiglia anche se raramente è stata evidenziata una variabilità intrafamiliare (1).

Descriviamo la correlazione genotipo-fenotipo e ipotizziamo una variabilità intrafamiliare di una nuova mutazione del gene *KCNQ2* (c.1625 G>A, p.R542Q). Presentiamo una famiglia con crisi neonatali in tutti i componenti con mutazione in eterozigosi del gene *KCNQ2* (c.1625 G>A, p.R542Q). Tutti i pazienti avevano mostrato una buona ed immediata risposta farmacologica. In tre componenti della famiglia è stato evidenziato un ritardo mentale di vario grado e in un caso le crisi epilettiche si sono ripresentate negli anni successivi seppur ben controllate con un solo farmaco anticonvulsivo.

La determinazione genetica di alcune forme epilettiche ci dovrebbe aiutare a definire meglio la strategia terapeutica oltre che l'evoluzione della malattia. Nonostante le numerose conoscenze ci troviamo spesso a non poter determinare una precisa prognosi (2). Nel nostro caso una nuova mutazione del gene *KCNQ2* è correlabile ad una importante variabilità fenotipica intrafamiliare, dalle solo crisi neonatali a crisi epilettiche post natali e ritardo mentale di vario grado.



■: crisi neonatale ⓧ: crisi post-neonatali ●: ritardo mentale
ⓧ: mutazione genetica *KCNQ2* (c.1625 G>A, p.R542Q) in eterozigosi

Bibliografia

1. Novel *KCNQ2* and *KCNQ3* mutations in a large cohort of families with benign neonatal epilepsy: first evidence for an altered channel regulation by syntaxin-1A. Soldovieri MV et al *Hum Mutat.* 2014 Mar;35(3):356-67.
2. Variable clinical expression in patients with mosaicism for *KCNQ2* mutations. Milh M et al, *Am J Med Genet A.* 2015 Oct;167A(10):2314-8.



Epilessia focale farmacoresistente ad esordio nel 1° anno e “mutazioni” di SCN1A e KCNQ2

L. Pellizzari, L. De Palma, M. Vecchi, S. Sartori, A. Murgia, E. Bettella, C. Boniver

Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - Azienda ospedaliera di Padova

Paziente di 19 anni con epilessia focale farmaco resistente esordita a 9 mesi di vita.

Nel corso dell'evoluzione:

-stati di male focali con secondaria generalizzazione, in sonno, in apiressia, all'esordio;

-crisi focali con dolori crampiformi a livello arto superiore e disartria, perlopiù notturne, dai 9 anni. Frequenza pluriannuale.

-crisi con allucinazioni visive dai 10 anni. Frequenza pluriannuale.

EEG caratterizzati da anomalie focali occipitali destre all'esordio, quindi anomalie bi frontali in veglia e sonno.

Nei primi anni di vita buona risposta alla CBZ con stati di male solo in relazione a scarsa compliance, successivamente VPA e LVT inefficaci. Buona recente risposta alla LCS.

A 9 anni esclusa chirurgia dell'epilessia per polimorfismo crisi e multifocalità all' EEG. Ripetute RMN, anche a 3 Tesla: normali.

CGH-array negativo.

A 18 anni analisi di NGS tramite pannello multigenico ha evidenziato mutazione a carico del gene KCNQ2 (presente anche nella madre) e mutazione de novo a carico del gene SCN1A.

All'esame neurologico impaccio motricità grossolana. Nonostante disturbo degli apprendimenti il paziente ha conseguito diploma. Attualmente stage in centro di riabilitazione e corso di web design.



Due casi “mild” di mutazione SCN8A: fenotipo in espansione

A. Bonuccelli, A. Orsini, S. Di Marco, T. Controzzi, D. Peroni

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Servizio Neuropediatria, Clinica Pediatrica AOUP, Pisa

Descriviamo 2 casi di epilessia focale farmaco-resistente associati a lieve ritardo psicomotorio, disturbi del movimento.

Caso n.1: bambina con ritardo psicomotorio lieve, iposomia, a 2 anni presenta crisi con fissità oculare e perdita di tono, associate talora a clonie ai quattro arti; RM encefalo normale, EEG anomalie focali. Inizia terapia con valproato, sostituito per scarsa tolleranza con topiramato a cui poi si associa lamotrigina con parziale beneficio. A 5 anni diagnosticato ipotiroidismo, in terapia sostitutiva. A circa 6 anni giunge alla nostra attenzione per crisi atoniche con caduta a terra; presenta inoltre episodi di parestesie arti inferiori con talora atassia. Si inserisce rufinamide con lieve riduzione delle crisi. Da 8 anni presenta inoltre crisi visive associate a ipotonia, vomito con talora secondaria generalizzazione. Mancata risposta a lacosamide, viene inserita zonisamide con beneficio ma scarsa tolleranza. Prove neurometaboliche negative, aCGH: microduplicazione 1q; l'analisi NGS mutazione del gene SCN8A.

Caso n.2: bambina che dai 5 mesi presenta brevi episodi di, ipertono, fissità dello sguardo, deviazione della rima buccale e capo a sx, restringimento di coscienza, di pochi secondi, con frequenza plurisettimanale. Presenta inoltre plurisettimanali, episodi di tremori diffusi, ipertono, senza alterazioni dello stato di coscienza. La bambina ha associato anche un disturbo del sonno, trattato con melatonina, senza beneficio. All'EEG anomalie focali in regioni frontocentrotemporali con prevalenza destra. Rm encefalo, non alterazioni di rilievo. La bambina evidenzia nel frattempo lieve ritardo del linguaggio. Inizia terapia con fenobarbital a cui successivamente viene associato valproato per lo scarso controllo. L'analisi NGS identifica mutazione SCN8A



Mutazione de novo CHD2: solo epilessia?

S. Troisi¹, S. Striano¹, P. Bernardo¹, G. Turchi¹, A. Nozzolillo¹, F. Iasevoli², D. Galletta², F. Zara³, E. Gennaro⁴, A. Coppola¹

¹Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

²U.O.S.D. Psichiatria e Psicofarmacoresistenza, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

³Laboratorio di Neurogenetica, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

⁴Laboratorio Genetica, Ospedali Galliera, Genova

Mutazioni del gene codificante per la *Chromodomain helicase DNA-binding protein 2* (CHD2) sono descritte sia in forme di epilessia con fotosensibilità come le assenze con mioclonie palpebrali (EMA) che in varie encefalopatie epilettiche (EE). Mutazioni di CHD2 sono riportate anche in pazienti con disturbi della sfera autistica e ritardo intellettivo. Descriviamo il caso di Ida, attualmente 27 anni. Genitori non consanguinei. Nessuna familiarità per epilessia. Nata a termine, gravidanza normocondotta, sviluppo psicomotorio riferito nella norma sino a 2 anni e 5 mesi quando insorgono ripetute mioclonie agli arti superiori, assenze ed iniziali disturbi comportamentali quali iperattività e deficit dell'apprendimento e del linguaggio. Un EEG mostra polipunte e punte-onda plurifocali. Nella norma l'esame obiettivo eccetto lievi dismorfismi faciali. Durante la crescita, nonostante il controllo delle crisi (con acido valproico ed etosuccimide), persistono comportamenti oppositivi, tratti fobico-ossessivi e deficit dell'apprendimento. La scala WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children) mostra un ritardo intellettivo moderato (QIT: 42). A 11 anni ricompaiono assenze con mioclonie palpebrali, mioclonie degli arti e crisi tonico-cloniche generalizzate, richiedendo add-on di lamotrigina in terapia. La paziente è sottoposta anche a più approfonditi test di personalità. La RMN è normale. Avviate le indagini genetiche: cariotipo 46XX; array CGH e ricerca per mutazioni del gene SLC2A1 negativi; al pannello per EE, emerge delezione nella sequenza codificante il gene CHD2, assente nei genitori. Questo caso appare interessante nel contesto della già descritta variabilità fenotipica correlata a mutazioni di CHD2 per un'intrigante associazione tra epilessia, ritardo intellettivo moderato e soprattutto, un peculiare profilo psicopatologico.

Bibliografia

1. Galizia EC, Myers CT, Leu C, de Kovel CG, Afrikanova T, Cordero-Maldonado ML, et al. EuroEPINOMICS CoGIE Consortium CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1198–207.
2. Suls AI, Jaehn JA et al.; EuroEPINOMICS RES Consortium. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013 Nov 7;93(5):967-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.017. Epub 2013 Oct 24.



AULA MAGNA

12:20 – 13:00

Cromosomopatie e sindromi malformative

Moderatori: *M. Elia (Troina) – D. Pruna (Cagliari)*

Rara “mutazione genetica” del cromosoma X: dismorfismi, disturbi cognitivo-comportamentali ed anomalie EEG

C. Bedetti (Perugia)

Assenze miocloniche, disabilità intellettiva ed ipoplasia del corpo calloso in paziente con delezione interstiziale 5q14.3

A. Lalla (Foggia)

Encefalopatia epilettica in paziente con familiarità per epilessia e riarrangiamenti genomici de novo: quale correlazione?

F. Marchese (Palermo)

Epilessia con “assenze miocloniche” in Warburg-Micro Syndrome

R. Mandarano (Conegliano)

Epilessia farmacoresistente ad esordio precoce ed amelogenesi imperfecta associate a mutazione del gene ROGDI

B. Salis (Milano)

13:00 – 14:00

Pausa pranzo

14:00 – 15:30

Assemblea Straordinaria dei Soci



Rara “mutazione genetica” del cromosoma X: dismorfismi, disturbi cognitivo-comportamentali ed anomalie EEG

C. Bedetti, E. Nardi Cesarini, P. Prontera, P. Calabresi, C. Costa

Ospedale Santa Maria della Misericordia Perugia, Università degli studi di Perugia

Le mutazioni genomiche X-linked sono frequentemente correlate a disabilità intellettiva, crisi comiziali e/o anomalie epilettiche EEGrafiche, subcliniche. Nella rara condizione di microduplicazione della regione cromosomica Xp11.23p11.22 si possono esprimere sul piano clinico diversi aspetti legati all'epilessia¹.

Paziente di 27 anni, di sesso femminile con ritardo psico-fisico sin dall'età di tre anni e disturbi del comportamento. Vengono riferiti, inoltre, episodi di distacco dall'ambiente di breve durata, per cui effettuava RM encefalo ed EEG riferiti nella norma. All'età di 15 anni, per il persistere degli episodi di distacco dall'ambiente, eseguiva EEG di controllo che evidenziava anomalie parossistiche in sede centro-temporale con prevalenza sn. La paziente ha effettuato diverse terapie, antipsicotiche, sospese per riferito peggioramento del quadro comportamentale. Nel 2015 la paziente veniva rivalutata presso il nostro ambulatorio ed all'obiettività clinica venivano evidenziati dei dismorfismi quali: microcefalia relativa, microstomia, labbro superiore sottile, accorciamento del IV e V metacarpale bilateralmente. Alla luce del quadro sindromico e dell'EEG, che mostrava anomalie epilettiche bi-emisferiche, è stata effettuata un'analisi genomica che ha evidenziato una rara condizione di microduplicazione della regione cromosomica Xp11.23p11.22 de novo. Dall'introduzione della terapia con acido valproico a basse dosi si è riuscito ad ottenere un buon controllo del quadro clinico-comportamentale.

Sono rari i casi segnalati di duplicazione del cromosoma X p11.22-p11.23. Tale condizione si associa a quadri sindromici². Le crisi epilettiche sono solitamente presenti in età infantile, mentre nell'età adulta si osservano, per lo più, anomalie epilettiche eegrafiche senza un chiaro correlato clinico.

Bibliografia

1. *“Complex segmental duplications mediate a recurrent dup(X)(p11.22-p11.23) associated with mental retardation, speech delay and EEG anomalies in males and females” Giorda R. et al, The American Journal of Human Genetics, 2009*
2. *“Phenotypic spectrum associated with duplication of Xp11.22-p11.23 includes autism spectrum disorder” Chung B.H.Y. et al, European Journal of Medical Genetics, 2014*



Assenze miocloniche, disabilità intellettiva ed ipoplasia del corpo calloso in paziente con delezione interstiziale 5q14.3

A. Lalla¹, O. Palumbo², P. Palumbo², T. Martino¹, E. Carapelle¹, M.T. Di Claudio¹, C. Avolio¹, M. Carella², G. d'Orsi¹

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

² Genetica Medica, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo

Paziente di sesso maschile, anni 5, nato pre-termine dopo gravidanza con minaccia di aborto e distacco di placenta, sofferenza perinatale con emorragia cerebrale subependimale sinistra. Disabilità intellettiva di grado moderato, disturbo del linguaggio e globale impaccio motorio, difetto interatriale a tipo ostium secundum. Dall'età di 18 mesi, 4 episodi convulsivi in corso di febbre. Dall'età di 3 anni, comparsa di episodi di arresto del contatto, spesso associati a clonie agli arti superiori, della durata di 4-5 secondi e con una cadenza pluri-settimanale/pluri-quotidiana. Un monitoraggio video-EEG/poligrafico prolungato ha documentato nelle fasi di passaggio veglia-sonno e durante sonno 2-3 NREM la comparsa di brevi *bouffées* di anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato, talora associate clinicamente a clonie ritmiche prevalenti agli arti superiori con un corrispettivo EMGgrafico caratterizzato da potenziali muscolari rapidi a tipo mioclono con sottostante, graduale aumento del tono muscolare. Una RM encefalo ha documentato una ipoplasia del corpo calloso. L'analisi del cariotipo ha svelato una traslocazione apparentemente bilanciata, confermata mediante analisi FISH, tra il braccio lungo del cromosoma 9(q34.1) ed il braccio lungo del cromosoma 19(q13.1); la caratterizzazione genomica mediante Array-CGH non ha evidenziato nessuno sbilanciamento a fronte di una delezione interstiziale nella regione cromosomica 5q14.3 interessante il gene *TMEM161B*. L'introduzione di etosuccimide 10 ml/die + acido valproico 750 mg/die ha recato una riduzione della frequenza, attualmente mensile.

I punti in discussione comprendono: (1) l'inquadramento diagnostico e la gestione terapeutica del quadro epilettologico (epilessia con assenze miocloniche) nell'ambito di un quadro sindromico; (2) l'eventuale ruolo patogenetico del disordine cromosomico.



Encefalopatia epilettica in soggetto con familiarità per epilessia e riarrangiamenti genomici de novo: quale correlazione?

F. Marchese¹, M. Elia², D. Trapolino¹, E. Correnti¹, G. Santangelo³, G. Puma³, D. Buffa³, G.A. La Franca³, F. Vanadia³

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

²*IRCCS, Associazione Oasi Maria SS ONLUS, Troina*

³*ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neuropsichiatria Infantile, Palermo*

Descriviamo il caso di una bambina di 5 anni affetta da encefalopatia epilettica e cromosomopatia con del6q22.1q22.31 e del9q21.33. Tali riarrangiamenti sono risultati essere de novo. Familiarità positiva per crisi febbrili (madre) fino all'età di 6 anni, crisi tonico clonico generalizzate ed assenze (cugino in linea paterna). Nata da parto cesareo d'urgenza per preeclampsia. APGAR 10/10. Ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio.

Le crisi esordite all'età di 11 mesi si manifestavano con episodi di caduta del capo e revulsione dei globi oculari, brusca flessione delle ginocchia, isolati o in cluster di 20 -30, crisi cloniche generalizzate e assenze. All'esame obiettivo neurologico la paziente presentava severa disprassia con deficit dell'interpretazione visuospaziale, linguaggio ipoevoluto. Non apparenti turbe del tono e della forza muscolare. Riflessi osteotendinei normoelicitabili. Deambulazione autonoma a base allargata.

Ha effettuato due RMN encefalo senza evidenza di anomalie strutturali. All' EEG si registravano parossismi generalizzati di polipunte onda di ampio voltaggio e talora isolate punte, polipunte e complessi punta onda, asincrone nelle regioni fronto temporali di entrambi gli emisferi. In atto pratica terapia con Valproato, Levetiracetam ed Etosuccimide. E' in corso l'analisi del pannello NGS per Encefalopatie Epilettiche, effettuato presso IRCCS Associazione Oasi Maria SS.

Alla luce del quadro elettroclinico la forma descritta potrebbe essere inquadrata come Epilessia Generalizzata tipo Mioclono Astatica.

Riportiamo il caso allo scopo di valutare la correlazione fra le alterazioni cromosomiche riscontrate, il fenotipo epilettico della probanda e la familiarità per Epilessia.



Epilessia con “assenze miocloniche” in un soggetto affetto da Warburg Micro Syndrome

R. Mandarano, S. Negrin, E. Osanni, A. Danieli, L. Antoniazzi, P. Bonanni

IRCCS “E. Medea” Polo di Conegliano (Treviso), UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, Conegliano

La *Micro Warburg syndrome* è una malattia rara a trasmissione autosomica recessiva e genotipo eterogeneo. Per primo Warburg nel 1993 descrisse fratelli pakistani affetti da microcefalia, microcornea, cataratta congenita, atrofia del nervo ottico, ritardo mentale, ipogenitalismo e agenesia del corpo calloso. Ad oggi i casi riportati in letteratura confermano la rarità della patologia e forniscono ulteriori elementi fenotipici caratterizzanti nella facies (palato ogivale, filtro corto, radice nasale prominente), nelle deformità scheletriche (clinodattilia, camptodattilia, aracnodattilia), nei disordini neurologici (paresi spastica, neuropatia progressiva) e nelle malformazioni cerebrali (anomalie di girazione, ventricolomegalia, ritardo di mielinizzazione ed ipoplasia del verme cerebellare). La polimicrogiria emerge come la più frequente malformazione corticale associata. Sono state talvolta descritte anomalie EEG e crisi epilettiche a varia espressione semeiologica ed elettroclinica.

Il genotipo è abitualmente costituito da mutazioni omozigoti inattivanti dei geni RAB3GAP, regolatori dell'esocitosi di ormoni e neurotrasmettitori. Tra questi RAB3GAP1 e RAB3GAP2 risultano più comunemente implicati rispetto a RAB18. Rara la correlazione con il gene TBC1D20, coinvolto mediante RAB18 nei meccanismi di maturazione autofagosomica. Non si denota chiara specificità per gene ma per mutazione: la perdita di funzione dei suddetti geni esiterebbe in un quadro clinico indifferenziato.

Descriviamo il caso di due fratelli, figli di genitori consanguinei e portatori di mutazione RAB18. In associazione ai tipici segni dismorfologici e neurologici, il primogenito ha presentato crisi epilettiche a tipo di “assenza mioclonica”.

E' possibile che tale presentazione costituisca un aspetto relativamente distintivo del quadro epilettologico, in particolare nella correlazione con RAB18.

Bibliografia

1. Derbent M, Agras PI, Gedik S, Oto S, Alehan F, Saatçi U. Congenital cataract, microphthalmia, hypoplasia of corpus callosum and hypogenitalism: report and review of Micro syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Jul 30; 128A (3):232-4.
2. Graham Jr JM, Hennekam R, Dobyns WB, Roeder E, Busch D: MICRO syndrome: an entity distinct from COFS syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 128A: 235-245.
3. Nassogne MC, Henrot B, Saint-Martin C, Kadhim H, Dobyns WB, Sébire G. Polymicrogyria and motor neuropathy in Micro syndrome. *Neuropediatrics*. 2000 Aug; 31(4):218-21.
4. Liegel RP et al. Loss-of-function mutations in TBC1D20 cause cataracts and male infertility in blind sterile mice and Warburg micro syndrome in humans. *Am J Hum Genet*. 2013 Dec 5; 93(6):1001-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.011. Epub 2013 Nov 14.
5. Handley MT et al. Mutation Spectrum in RAB3GAP1, RAB3GAP2, and RAB18 and Genotype-Phenotype Correlations in Warburg Micro Syndrome and Martsolf Syndrome. *Hum Mutat*. 2013 May; 34(5):686-96. doi: 10.1002/humu.22296.



Epilessia farmacoresistente ad esordio precoce e amelogenesi imperfecta associate a mutazione del gene ROGDI

B. Salis¹, E. Freri¹, B. Castellotti², E. Alfei¹, A. Castucci², G. Avanzini³, C. Gellera², T. Granata¹

¹Dipartimento Neuroscienze Pediatriche, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano

²SOSD Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, U.O. Patologia Clinica, IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico C. Besta", Milano

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

Maschio di 13 anni con quadro clinico caratterizzato da epilessia farmacoresistente, disabilità intellettiva moderata e disturbo del comportamento.

Ad un anno d'età, esordio di crisi descritte come generalizzate, in febbre, e successiva regressione psicomotoria (perdita della deambulazione autonoma per 3 mesi e arresto del linguaggio, con ripresa dopo i 5 anni).

All'età di 10 anni, esordio di crisi focali secondariamente generalizzate in apiressia, in veglia e sonno, caratterizzate da fissità di sguardo, talora con componente versiva, associata ad automatismi masticatori, successiva perdita coscienza, pedalage, adduzione arti superiori, cianosi, risoluzione in genere spontanea in 1-2'; frequenza attuale plurimensile, tendenza a ricorrenza in cluster.

Assume politerapia con VPA e LEV (in passato ha assunto CBZ, PB, LTG e ZNS).

Gli EEG mostrano una focalità in regione fronto-centro-temporale bilaterale, con maggiore espressività in sonno.

La RM encefalo mostra un blurring del giro paraippocampale a sinistra, senza sclerosi ippocampale.

L'analisi del gene SCN1A, eseguita per esordio precoce di crisi febbrili, è risultata negativa; cariotipo e CGH-Array normali.

Attuale evidenza di disabilità intellettiva, con particolare compromissione del linguaggio, di impaccio motorio grossolano e comportamento caratterizzato da iperattività e aggressività.

Il paziente presenta inoltre malconformazione dentaria, edentulia e difetto dello smalto definito "amelogenesi imperfecta".

L'associazione tra quest'ultima anomalia, epilessia farmacoresistente e disabilità intellettiva ha fatto ipotizzare la sindrome di Kohlschütter-Tönz¹⁻², encefalopatia associata a mutazioni nel gene *ROGDI*³. L'analisi di tale gene è risultata positiva per una mutazione di possibile natura patogenetica in forma omozigote. È in corso lo studio di segregazione.

Bibliografia

1. Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C, Tönz O, Vassella F, Herschkowitz N, Familial epilepsy and yellow teeth—a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia, *Helv Paediatr. Acta* 29 (4) (1974 Oct) 283-294.
2. Schossig A, Wolf NI, Kapferer I, Kohlschütter A., Zschocke J, Epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta: Kohlschütter-Tönz syndrome, *Eur J Med Genet* 55 (2012) 319 -322
3. Schossig A et al, Mutations in *ROGDI* Cause Kohlschütter-Tönz Syndrome; *Am J Hum Genet* 90, 701–707, April 6, 2012



AULA MAGNA

15:30 – 17:35

Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *F. Bisulli (Bologna), F. Zara (Genova)*

15:30

Casi a confronto

X-linked Bathing Epilepsy with developmental delay

F. Graziola, C. Cerminara, S. Lanciotti, F. Zara, P. Striano, F. Benfenati, P. Curatolo, F. Brancati (Roma, Genova)

Crisi riflesse da doccia. Documentazione videoEEG

T. Lo Barco, R. Solazzi, E. C. Turco, F. Pisani, B. Dalla Bernardina, G. Cantalupo (Verona, Parma)

15:55

SUDEP in pazienti con mutazione TBCD1D24: descrizione di 2 casi

M. Trivisano, A. Terracciano, L. De Palma, N. Pietrafusa, M. Valeriani, A. Novelli, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)

16:10

Da crisi frontali notturne a "migrating"

M. Cataldi, T. Giacomini, S. Janis, G. Prato, G. Morana, P. Striano, F. Zara, M.M. Mancardi (Genova)

16:25

Studio genetico di un caso di epilessia con crisi vibratorie

G. Turchi, A. Coppola, A. Catone, A. Nozzolillo, S. Troisi, S. Striano (Napoli)

16:40

Epilessia da mutazione KCNT1: quale terapia per una encefalopatia epilettica ad esordio precocissimo?

S. Donetti Dontin, E.C. Salmin, C. Varesio, S. Masnada, L. Pasca, G. Papalia, M. Fasce, A. Pichiecchio, U. Balottin, P. Veggiotti (Pavia)

16:55

Epilessia frontale in soggetto con mutazione del gene GRIN2A

G. Rizzi, F. Offredi, S. Pellegrin, E. Parrini, B. Dalla Bernardina, E. Fontana (Verona, Firenze)

17:10

Casi a confronto

Encefalopatia epilettica CDKL5-related: descrizione di un caso clinico

P. Bernardo, C. Bravaccio, S. Striano, A. Coppola (Napoli)

“Calma apparente”: storia naturale o fenotipo atipico in paziente con nuova mutazione di CDKL5?

A. Ferretti, M.S. Vari, F. Pinto, G. Iapadre, P. Parisi, F. Zara, P. Striano (Roma, Genova, L'Aquila)



X-linked Bathing Epilepsy with developmental delay

F. Graziola¹, C. Cerminara¹, S. Lanciotti², F. Zara³, P. Striano³, F. Benfenati⁴, P. Curatolo¹, F. Brancati²

¹ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Policlinico Tor Vergata, Roma

² U.O.C. Genetica Medica, Policlinico Tor Vergata, Roma

³ Dipartimento di Neuroscienze, Istituto G. Gaslini, Università di Genova

⁴ Center for Synaptic Neuroscience and Technology, Istituto Italiano di Tecnologia, Università di Genova

Bambino di 7 anni con diagnosi di funzionamento intellettivo limite, ADHD e disturbo del linguaggio. Anamnesi fisiologica nella norma. Sviluppo psicomotorio lievemente in ritardo. Presenti iperattività ed aggressività.

Esordio crisi ai 4 anni e 9 mesi di vita con due crisi convulsive in corso di febbre caratterizzate da crisi tonico-cloniche, trisma, perdita di coscienza e rilascio sfinterico della durata di 10 minuti. A 5 anni comparsa di episodi parossistici di natura riflessa della durata di 1-2 minuti caratterizzati da fissità dello sguardo, restringimento dello stato di coscienza, cianosi labiale e movimenti a tipo deglutizione seguiti da lungo stato di sonno post critico. Tali episodi sono apparentemente correlati al momento successivo alla doccia o bagno, acqua calda e fredda, immersione di tutto il corpo o solo della testa. Le crisi si manifestano anche in situazioni diverse e non sempre in risposta ad un trigger riconoscibile. All'elettroencefalogramma si evidenziano scariche di punta onda diffuse e anomalie lente in sede temporale destra. Esami strumentali nella norma. Inizia terapia con Valproato, aggiunge Clobazam con parziale controllo delle crisi.

Si analizza il gene *SYN1* (Xp11), che codifica per sinapsina I, una fosfoproteina implicata nella trasmissione sinaptica e nella plasticità neuronale. Mutazioni *SYN1* sono associate a crisi focali di origine temporo-insulare, spontanee o triggered dal momento della doccia o del bagno accompagnate da disabilità intellettiva e/o disturbo spettro autistico di lieve entità. L'analisi di sequenza nel nostro paziente ha mostrato una nuova mutazione in emizigosi compatibile con perdita di funzione della proteina. Questo dato espande lo spettro mutazionale della rara *X-linked Bathing Epilepsy* da mutazioni in *SYN1*.



Crisi riflesse da doccia. Documentazione videoEEG

T. Lo Barco¹, R. Solazzi¹, E. C. Turco², F. Pisani², B. Dalla Bernardina³, G. Cantalupo¹

¹*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, A.O.U.I Verona*

²*Neuropsichiatria Infantile, A.O.U.I Parma*

³*Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica (CREP), A.O.U.I. Verona*

Bambino di 5 anni con sviluppo psicomotorio nella norma. Cugina della nonna con epilessia indefinita. Dall'età di 3 anni presenta, durante la doccia, crisi di diversi secondi caratterizzate da sguardo fisso, movimenti di assaporamento e deglutizione, subcianosi labiale, preceduti da sensazione di "stretta" allo stomaco e seguiti da ipostenia all'emisoma destro e sonno.

Le crisi diventano progressivamente plurisettimanali e si verificano con doccia e bagno, indipendentemente dalla temperatura dell'acqua. Attualmente all'aura iniziale, dichiarata verbalmente, seguono oltre alle manifestazioni descritte afasia ed ipertono facio-brachiale destro.

Durante registrazione VEEG, mentre si parla con il bambino della semeiologia critica, si osserva un episodio critico a dubbia focalità temporale destra.

Nel corso di un monitoraggio VEEG prolungato vengono registrate una crisi riflessa (durante la doccia) ed una spontanea in corso di sonno REM, entrambe a partenza dalla regione temporale sinistra.

La RMN encefalo mostra dubbie anomalie del disegno girale nelle regioni temporo-insulari di entrambi gli emisferi. L'Array-CGH risulta negativo.

Dato che anche in letteratura vengono riportati casi di natura idiopatica e altri di natura sintomatica, il caso viene portato alla discussione per valutare la natura lesionale piuttosto che genetica dell'epilessia.

Bibliografia

- 1. Bebek et al. - 2001 - "Hot water epilepsy: clinical and electrophysiologic findings based on 21 cases"*
- 2. Grosso et al - 2004 - "Hot water epilepsy and focal malformation of the parietal cortex development"*
- 3. Franzoni et al. - 2010 - "Bathing epilepsy: report of two Caucasian cases"*
- 4. Vignoli et al. - 2014 - "Hot water epilepsy A video case of a European boy with positive family history and subsequent non-reflex epilepsy"*

SUDEP in pazienti con mutazione TBCD1D24: descrizione di 2 casi

M. Trivisano¹, A. Terracciano², L. De Palma¹, N. Pietrafusa¹, M. Valeriani¹, A. Novelli², F. Vigevano¹, N. Specchio¹

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

²U.O. Genetica Medica e Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Bambino di 16 mesi, secondogenito, nato da genitori non consanguinei. Familiarità per ipoacusia nel ramo materno. Esordio di epilessia all'età di 2 mesi con stato epilettico caratterizzato da mioclonie, focali parcellari o generalizzate. Per la presenza di epilessia mioclonica precoce associata a ipoacusia neurosensoriale bilaterale, identificazione mediante sequenziamento diretto di mutazione del gene *TBC1SD24* (c.328G>A; c.679C>G). Di seguito, ripetuti stati mioclonici con necessità di trattamento in terapia intensiva. Provate diverse terapie antiepilettiche con scarso beneficio. Quadro neurodegenerativo caratterizzato da atrofia cortico-sottocorticale severa e tetraparesi spastico-distonica. Decesso nel sonno a domicilio all'età di 16 mesi, senza apparente causa.

Paziente di 21 anni, primogenita di 3 germani. Genitori consanguinei. Un fratello con epilessia e atrofia cerebellare. Identificazione mediante WES di mutazione (c.545C>T; c.545C>T) di *TBC1SD24* nella paziente e nel fratello. Epilessia esordita all'età di 3 mesi e caratterizzata da ripetuti stati mioclonici con necessità di terapia intensiva per la maggiorparte dei casi. Negli ultimi anni, progressiva rarefazione degli stati mioclonici e comparsa di atassia associata ad atrofia cerebellare progressiva. Decesso nel sonno a domicilio all'età di 21 anni, senza apparente causa.

Si tratta di 2 pazienti con mutazione di *TBCD1D24*, con diverso fenotipo clinico e differente severità, entrambi deceduti per probabile SUDEP. La descrizione di questi 2 casi, suggerisce un protocollo studio di cardiologico in questi pazienti. In letteratura è riportata un'elevata mortalità nei pazienti con mutazione di *TBC1SD24*, nella maggiorparte in corso di stato epilettico o di infezioni respiratorie^{1,2}. Soltanto in un caso è descritta una probabile SUDEP¹.

Bibliografia

1. Balestrini et al., *TBC1D24 genotype-phenotype correlation: Epilepsies and other neurologic features. Neurology 2016*
2. Lozano et al. *Clinical intrafamilial variability in lethal familial neonatal seizure disorder caused by TBC1D24 mutations. Am J Med Genet A. 2016*



Da crisi frontali notturne a "migrating"

M. Cataldi¹, T. Giacomini¹, S. Janis¹, G. Prato¹, G. Morana², P. Striano³, F. Zara⁴, M.M. Mancardi¹

¹Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova, Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessie Infantili, Genova

²Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Neuroradiologia, Genova

³Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Genova

⁴Istituto Giannina Gaslini, Laboratorio di Neurogenetica, Genova

Descriviamo il caso di un bambino di 3 anni e 4 mesi nato a termine, con buon adattamento perinatale, sviluppo psicomotorio nei limiti della norma ed anamnesi familiare positiva per epilessia: *Madre*: crisi epilettiche notturne trattate con Carbamazepina (esordio 19 anni); *Zio materno*: crisi epilettiche notturne trattate con Carbamazepina + Fenobarbital (esordio 19 anni); *Zio materno*: epilessia frontale notturna e disturbi psichiatrici (esordio 10/11 anni); *Padre*: epilessia in età infantile con crisi in sonno non trattate, episodio di emorragia ipofisaria in età adulta.

All'età di 2 anni e 3 mesi G. iniziava a presentare risvegli notturni con aresponsività, lamenti, pianto, eruttazioni, scialorrea e tachicardia della durata di circa un minuto; era segnalata inoltre incostante presenza di tremori agli aa.ss.. Due mesi più tardi presentava un primo episodio in veglia, caratterizzato da ipertono e tremori generalizzati, seguito da addormentamento.

La RM encefalo mostrava "DVA frontale dx e multipli cavernomi cerebrali", difficilmente correlabili al quadro clinico (in corso analisi dei geni CCM1, CCM2, CCM3 per sospetta cavernomatosi familiare).

Avviava quindi terapia con Carbamazepina, ma dopo poche settimane iniziava a presentare crisi convulsive subentranti, effettuava TC cerebrale (assenti lesioni emorragiche) ed avviava infusione continua di Midazolam EV; eseguiva inoltre boli di Levetiracetam e, successivamente, Fenitoina, con beneficio solo parziale per persistenza di crisi focali refrattarie con evidenza di episodi con migrazione da un emisfero all'altro. Si eseguiva quindi bolo e poi terapia continuativa con Fenobarbital con marcato miglioramento elettroclinico.

Il bambino è attualmente in terapia con Carbamazepina (43 mg/kg/die) e Fenobarbital (5,3 mg/kg/die) con buon controllo critico.

In corso pannello genetico NGS per Encefalopatie Epilettiche, comprensivo di KCNT1.

Viene mostrata la documentazione videoEEG dell'evoluzione da episodi frontali notturni a crisi focali "migrating".



Studio genetico di un caso di epilessia con crisi vibratorie

G. Turchi, A. Coppola, A. Catone, A. Nozzolillo, S. Troisi, S. Striano

Centro epilessia, Dipartimento di scienze neurologiche, Università Federico II, Napoli

Descriviamo il caso di una paziente di 18 anni, secondogenita, nata a termine, dopo travaglio prolungato. Nessuna familiarità per epilessia. Sviluppo normale fino a 6 mesi, quando ha avuto una prima convulsione, 24 ore dopo un vaccino, non in febbre. Da allora convulsioni generalizzate con lunga componente tonica e fase clonica asimmetrica a destra. Ha iniziato terapia con Fenobarbital, con scarso controllo delle crisi. I genitori riferiscono rallentamento psico-motorio, con ritardo nell'inizio della deambulazione, loquela ritardata e necessità di sostegno logopedico fino all'età di 14 anni. Introduzione di CBZ in terapia con controllo degli episodi. Negli ultimi anni crisi con componente mioclonica "vibratoria", soprattutto del capo, in coscienza conservata. Il tracciato EEG degli ultimi anni è sempre caratterizzato dalla presenza di abbondante e subcontinua attività lenta ritmica della banda theta, a morfologia puntuta, talvolta arieggiante complessi punte onde irregolari. Tale attività parossistica sembra avere esordio sulle regioni frontali e paramediane, con tendenza alla diffusione su tutte le altre derivazioni. La paziente pratica RM encefalo (2012) che mostra diffusa dilatazione degli spazi subaracnoidei pericerebellari su base atrofica. La WISC-R ha evidenziato un ritardo mentale medio-lieve. Sono stati eseguiti vari studi genetici: analisi array-CGH che ha mostrato una duplicazione 8p23.1, ereditata dal padre, senza significato patologico; ricerca del deficit di GLUT1 mediante sequenziamento di SLC2A1, risultato negativo; il cariotipo e la FISH sul cromosoma 20, per esclusione di alterazioni subtelomeriche e cromosoma ad anello, risultati negativi. Presentiamo questo caso per discutere il fenotipo clinico e considerare proposte su eventuali ulteriori studi genetici.

Bibliografia

1. *Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. Vignoli A, Bisulli F, Darra F, Mastrangelo M, Barba C, Giordano L, Turner K, Zambrelli E, Chiesa V, Bova S, Flocchi I, Peron A, Naldi I, Milito G, Licchetta L, Tinuper P, Guerrini R, Dalla Bernardina B, Canevini MP. Epilepsy Res. 2016 Oct 24;128:83-93. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.10.004.*
2. *When should clinicians search for GLUT1 deficiency syndrome in childhood generalized epilepsies? Lebon S, Suarez P, Alija S, Korff CM, Fluss J, Mercati D, Datta AN, Poloni C, Marcoz JP, Campos-Xavier AB, Bonafé L, Roulet-Perez E. Eur J Paediatr Neurol. 2015 Mar;19(2):170-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.11.009. Epub 2014 Dec 11*
3. *The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. Larsen J, Johannesen KM, Ek J, Tang S, Marini C, Blichfeldt S, Kibaek M, von Spiczak S, Weckhuysen S, Frangu M, Neubauer BA, Uldall P, Striano P, Zara F; MAE working group of EuroEPINOMICS RES Consortium., Kleiss R, Simpson M, Muhle H, Nikanorova M, Jepsen B, Tommerup N, Stephani U, Guerrini R, Duno M, Hjalgrim H, Pal D, Helbig I, Møller RS. Epilepsia. 2015 Dec;56(12):e203-8. doi: 10.1111/epi.13222.*



Epilessia da mutazione KCNT1: quale terapia per una encefalopatia epilettica ad esordio precocissimo?

S. Donetti Dontin, E.C. Salmin, C. Varesio, S. Masnada, L. Pasca, G. Papalia, M. Fasce, A. Pichiecchio, U. Balottin, P. Veggiotti

IRCCS C. Mondino, Neuropsichiatria Infantile, Pavia

Si presenta il caso di un lattante con anamnesi prenatale negativa ed epilessia parziale esordita a cinque ore di vita. EEG seriati mostravano asincronia interemisferica ed anomalie epilettiche multifocali. Durante i primi due mesi di vita, la frequenza critica aumentava progressivamente, in assenza di risposta a numerosi tentativi terapeutici in mono e politerapia. I tracciati elettroencefalografici mostravano organizzazione povera sia in veglia che in sonno, con la presenza di asimmetria interemisferica ed anomalie epilettiformi sulle regioni centro-anteriori. A 2 mesi si manifestavano spasmi tonici ai 4 arti in presenza di tracciato ipsaritmico; parallelamente l'esame neurologico documentava un progressivo ritardo delle acquisizioni psicomotorie ed ipotonia generalizzata. Le indagini genetiche mostravano due mutazioni in eterozigosi a carico dei geni KCNT1 e ALDH7A1. All'età di 4 mesi veniva introdotta dieta chetogenica con riduzione della frequenza critica e modesta riduzione delle anomalie elettroencefalografiche precedentemente descritte.

Considerando i risultati delle indagini genetiche e l'età del bambino si discuteranno le possibili opzioni terapeutiche sulla base dei dati attualmente disponibili in letteratura.

Bibliografia

1. Caraballo R et al, "Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: Six patients treated with bromide", *British Epilepsy Ass* 2014; 1059-1311
2. Fukuoka M et al, "Quinidine therapy for West syndrome with KCNT1 mutation: A case report", *Brain Dev* 2016
3. Mikati MA et al, "Quinidine in the Treatment of KCNT1-Positive Epilepsies", *Ann Neurol* 2015 December; 78(6):995-999
4. Mori T et al, "Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy", *Brain Dev* 2016; 38:601-604



Epilessia frontale in soggetto con mutazione del gene GRIN2A

G. Rizzi¹, F. Offredi¹, S. Pellegrin¹, E. Parrini², B. Dalla Bernardina³, E. Fontana¹

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

²Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

³Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), AOUI, Verona

Bambino di 10 anni 9 mesi senza antecedenti familiari e personali. Sviluppo psicomotorio e del linguaggio nella norma. Destrimane. A 6 anni 9 mesi esordiscono crisi pluriquotidiane con deviazione forzata di capo e bulbi verso destra, riferita soggettivamente, brevi, senza deficit postcritico. Quadro neurologico, cognitivo e linguaggio nella norma (QI93). RMN cerebrale normale. All'EEG intercritico P e PP rapide frontali sinistre, sporadiche PL C-T in sonno. Alla video-EEG crisi caratterizzate da iniziale sequenza di attività rapida reclutante F-T sinistra, associata a deviazione di capo bulbi a destra, seguita dopo 20" da ampie PO ritmiche emisferiche sinistre, correlate a clonie palpebrali. Durata 50", recupero elettroclinico immediato. Con CBZ e CLB le crisi si riducono significativamente, con analogo semeiologia elettroclinica. Il quadro cognitivo e del linguaggio permangono nella norma (QIV97, QIP89, QITot 92). Un pannello genetico evidenzia una mutazione in eterozigosi a significato incerto del gene GRIN2A: c.3827C>G[p.(Ala1276Gly)]. Alterazioni a carico del gene GRIN2A sono riportate in diverse sindromi epilettiche quali LKS, ESES, EPR tipica ed atipica e più raramente in forme inclassificate di epilessia focale. Nella maggioranza si tratta di epilessie con crisi a focalità rolandica ed associato disturbo del linguaggio. In tutte i parossismi EEG C-T sembrano rappresentare un tratto comune. Non esiste in tali contributi documentazione iconografica degli eventi critici. La semeiologia frontale delle crisi, in assenza di disturbo del linguaggio nel contesto di normale sviluppo psicomotorio rendono relativamente peculiare il nostro caso e per tale ragione meritevole di discussione.

Bibliografia

1. Myers KA, Scheffer IE. GRIN2A-Related Speech Disorders and Epilepsy. 2016



Encefalopatia epilettica CDKL5-related: descrizione di un caso clinico

P. Bernardo¹, C. Bravaccio², S. Striano³, A. Coppola³

*Neuropsichiatria Infantile, Seconda Università di Napoli
Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II di Napoli
Centro Epilessia, Università Federico II di Napoli*

Le mutazioni nel gene X-linked CDKL5 (Cyclin-dependent Kinase-Like 5) sono state ritrovate in pazienti con crisi epilettiche ad esordio nei primi mesi di vita, grave ritardo dello sviluppo psicomotorio e ipotonia marcata. Per la sovrapposizione del quadro clinico con quello della Sindrome di Rett (SR), questo quadro è stato definito come “variante atipica della SR con esordio precoce di crisi epilettiche”. Tuttavia negli ultimi anni, grazie alla descrizione di ulteriori casi e alla delineazione di un più ampio spettro fenotipico, l'encefalopatia CDKL5-related viene riconosciuta come una entità indipendente (“CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy”). Ciò nonostante correlazioni genotipo-fenotipo, pattern elettro-clinico e opzioni terapeutiche nei pazienti portatori di mutazioni nel gene CDKL5 sono ad oggi solo parzialmente delineate.

Noi riportiamo il caso di una paziente di 11 anni con esordio delle crisi nei primi mesi di vita, graduale regressione dello sviluppo psicomotorio, grave ipotonia, comportamenti autistic-like e disturbi del sonno. Nonostante la combinazione di diversi farmaci antiepilettici le crisi persistono con una frequenza di 10-20 episodi al giorno, con caratteristiche polimorfe sia sul piano clinico (spasmi, crisi toniche, movimenti oculari nistagmiformi, fissità dello sguardo) che elettroencefalografico (con peculiari anomalie critiche e intercritiche). È stata identificata una mutazione del gene CDKL5 (c.1039C>T) nel nostro probando, e inoltre, in considerazione delle precedenti gravidanze e del sesso dei concepiti, è presumibile che la madre presenti la mutazione del gene CDKL5 in condizione di mosaico. Si discutono gli aspetti clinici, genetici ed video-elettroencefalografici del caso. Inoltre le domande che a nostra avviso meritano di essere discusse sono relative alle opzioni terapeutiche per il controllo dell'epilessia.



“Calma apparente”: storia naturale o fenotipo atipico in paziente con nuova mutazione di CDKL5?

A. Ferretti¹, M.S. Vari², F. Pinto², G. Iapadre³, P. Parisi¹, F. Zara⁴, P. Striano²

¹UOC di Pediatria, Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso, Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

²UO di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

³UO di Pediatria, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale Civile San Salvatore, L'Aquila

⁴Laboratorio di Neurogenetica, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

Terzogenita, 30 mesi, genitori non consanguinei, nata a termine, gravidanza normodecorsa, parto eutocico, parametri auxologici nella norma. Dai 20 giorni, frequenti episodi in apiressia con fissità dello sguardo, deviazione degli occhi verso l'alto, clonie oculari, della durata massima di 60". Avviata terapia con fenobarbitale (10 mg/Kg/die) e levetiracetam (10 mg/Kg/die). Dai 5 mesi, spasmi in flessione, senza ipsaritmia. RM encefalo, esami metabolici, CGHArray, e PEV nella norma. A 8 mesi, per il miglioramento clinico e l'assenza di anomalie epilettiche all'EEG, veniva gradualmente sospesa la terapia antiepilettica, con successivo periodo *seizure-free* di oltre 5 mesi. Dai 20 mesi, episodi plurisettimanali di 'ipertono' e spasmi in clusters della durata di 2-3' con anomalie multifocali all'EEG. Prescritto valproato (20 mg/Kg/die). La bimba presenta ritardo psicomotorio moderato-severo con ipotono assiale, stereotipie, nistagmo e microcefalia. Targeted-resequencing (pannello EE) evidenzia mutazione *de novo* in CDKL5 (p.Leu58TyrfsX), non descritta in letteratura, che determina una proteina tronca nel suo dominio catalitico. Il fenotipo epilettico della bambina potrebbe essere inquadrato come atipico o piuttosto rappresentare una *honeymoon*, come recentemente descritto in questi pazienti. Il caso si presta alla discussione dei fattori associati alla variabilità genotipo-fenotipo nell'encefalopatia CDKL5.

Bibliografia

1. Castrén M, Gaily E, Tengström C, et al. Epilepsy caused by CDKL5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:65-9.
2. Fehr S, Wong K, Chin R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology.* 2016.
3. Bahi-Buisson N, Villeneuve N, Caietta E, et al. Recurrent mutations in the CDKL5 gene: genotype-phenotype relationships. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1612-9.



AULA MAGNA

17:35 – 19:35

Selezione dei candidati al trattamento neurochirurgico e soluzioni neurochirurgiche e follow-up a distanza

Coordinatori: *F. Dainese (Venezia), M. de Curtis (Milano), V. Esposito (Roma, Pozzilli), L. Tassi (Milano)*

17:35

Farsi quattro risate critiche... chirurgiche?

E. Carapelle, T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, T. Popolizio, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia, San Giovanni Rotondo)

17:50

Epilessia focale farmaco-resistente, verosimilmente temporale, con crisi ipermotorie e caratteristiche elettrocliniche atipiche

G. Didato, I. Pappalardo, C. Pastori, S. Binelli, M. de Curtis, F. Villani (Milano)

18:05

Indicazione chirurgica nell'Epilessia bitemporale: controversie e presentazione di due casi paradigmatici

D. Marino, R. Rocchi, S. Bocci, G. Tumminelli, B. Pucci, S. Sestini, F. Cacciola, G. Vatti (Siena, Prato)

18:20

Paziente con crisi ipermotorie relate al sonno farmaco-resistenti: quali possibilità chirurgiche?

C. Stipa, F. Bisulli, L. Licchetta, B. Mostacci, C. Leta, L. Di Vito, V. Menghi, L. Ferri, L. Alvisi, M. Foschi, F. Toni, A. Farolfi, P. Tinuper (Bologna)

18:35

Un caso di epilessia focale farmaco-resistente sintomatica di verosimile displasia corticale focale frontale sinistra in prossimità dell'area di Broca: quale strategia chirurgica?

A. D'Aniello, A. Mascia, P. Quarato, M. De Risi, L. Grammaldo, G.N. Meldolesi, A. D'Elia, M. Ciavarro, G. Grillea, G. Di Gennaro, V. Esposito (Pozzilli, Roma)

18:50

Crisi parziali, stato di assenza e declino cognitivo in paziente con polimicrografia perisilviana destra: quale ruolo può avere la chirurgia?

L. Mirandola, G. Monti, G. Giovannini, S. Meletti (Modena)

19:05

Epilessia focale farmaco-resistente secondaria a lesione vascolare ischemica perinatale: quale indicazione alla terapia chirurgica?

L. Volpi, P. Riguzzi, E. Pasini, F. Santoro, A.F. Marliani, A.E. Vaudano, S. Meletti, R. Michelucci (Bologna, Modena)

19:20

Mioclono negativo in epilessia focale sintomatica: quali opzioni chirurgiche dopo la SEEG

L. De Palma, N. Pietrafusa, A. De Benedictis, L. Figà-Talamanca, D. Longo, B. Bernardi, S. Cappelletti, S. Pro, M. Trivisano, F. Vigeveno, C.E. Marras, N. Specchio (Roma)



Farsi quattro risate critiche... chirurgiche?

E. Carapelle¹, T. Martino¹, A. Lalla¹, M.T. Di Claudio¹, T. Popolizio², C. Avolio¹, G. d'Orsi¹

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

²Dipartimento di Scienze Radiologiche, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo

Paziente di sesso maschile, di anni 18, con anamnesi pregressa sostanzialmente muta. All'età di 9 anni, comparsa di episodi critici a cadenza pluri-settimanale caratterizzati da sensazione epigastrica ascendente, rottura del contatto, automatismi oro-alimentari, nausea e vomito, graduale ripresa, con libertà critica raggiunta dopo circa un anno e per quattro anni in terapia con oxcarbazepina 1000 mg/die + acido valproico 900 mg/die. All'età di 14 anni, insorgenza di episodi caratterizzati da improvvisa risata immotivata, della durata di 10-20 secondi e a cadenza inizialmente pluri-mensile, e successivamente pluri-settimanale.

Diversi tentativi terapeutici non hanno portato una particolare risposta (levetiracetam 2000 mg/die, lacosamide 400 mg/die, clobazam 30 mg/die, perampanel 4 mg/die). Il paziente è stato sottoposto presso il nostro centro ad un monitoraggio video-EEG prolungato della durata di 24 ore che ha permesso di documentare la presenza di 1) sporadiche anomalie lente ed epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra, accentuate da fasi di passaggio veglia-sonno e da sonno leggero NREM ben strutturato, e 2) quattro episodi parossistici caratterizzati clinicamente da risata immotivata con preservazione del contatto ed incostanti automatismi gestuali a fronte di un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da una attività parossistica prevalente sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra. Una RM encefalo 3T non ha documentato alterazioni ben caratterizzate.

I punti che si portano in discussione riguardano: - la terapia farmacologica nella gestione del quadro epilettologico; - l'eventuale ipotesi di una chirurgia dell'epilessia farmacoresistente; - il ruolo del lobo temporale di sinistra nel circuito neuronale della risata.



Epilessia focale farmacoresistente, verosimilmente temporale, con crisi ipermotorie e caratteristiche elettrocliniche atipiche

G. Didato¹, I. Pappalardo¹, C. Pastori¹, S. Binelli², M. de Curtis¹, F. Villani¹

¹Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", U.O. di Epilettologia Clinica e Sperimentale, Milano

²Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", U.O. di Neurofisiopatologia, Milano

L'epilessia temporale può avere talora manifestazioni semeiologiche inusuali, che rendono difficile sia l'inquadramento diagnostico che la localizzazione elettroclinica. Presentiamo il caso di una paziente con epilessia verosimilmente temporale, con crisi ipermotorie in veglia ed in sonno e focali complesse in veglia.

Donna, anni 26, destrimane. Esordio delle crisi a 6 anni. Due tipi di crisi. Tipo 1: cardiopalmo, paura, sensazione epigastrica fissa, si sente "come se fossi in un altro mondo", avverte verbalmente; oggettivamente, cambia espressione in volto, può chiamare ed abbracciare la madre oppure può emettere solo un urlo, successivamente non risponde alle domande, se in piedi non cade, automatismi all'arto superiore dx, arto superiore sn rigido, automatismi di masticazione, in alcune crisi morfeiche sembra che stia "nuotando". Durata 1-2 minuti, graduale ripresa durante la quale non riesce a parlare subito ed è ancora confusa. Solitamente dopo 2 minuti si addormenta, ma ricorda di aver avuto una crisi. Frequenza di circa 10 crisi al mese, a volte in cluster nello stesso giorno. Possono avvenire in veglia o in sonno, ma prevalentemente in sonno. Tipo 2: meno frequenti del tipo 1 e avvengono solo in veglia, non sembra esserci preavvertimento, blocco comportamentale, può continuare l'azione in corso, durata alcuni minuti, graduale ripresa con confusione e difficoltà nell'eloquio.

Verrà presentato e discusso il monitoraggio video-EEG della paziente, oltre al neuroimaging.

Discutiamo delle possibili strategie chirurgiche e di un eventuale studio prechirurgico invasivo da effettuare, per identificare correttamente la zona epilettogena in questa paziente.



Indicazione chirurgica nell'Epilessia bitemporale: controversie e presentazione di due casi paradigmatici

D. Marino¹, R. Rocchi¹, S. Bocci¹, G. Tumminelli¹, B. Pucci¹, S. Sestini², F. Cacciola¹, G. Vatti¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

²Unità di Medicina Nucleare, Ospedale di Prato

Il trattamento chirurgico costituisce la terapia di elezione in pazienti con epilessia farmaco-resistente del lobo temporale. L'outcome migliore si ottiene quando è presente una concordanza tra dati clinici, EEG e neuroradiologici nell'evidenziare un coinvolgimento monolaterale. In alcuni casi, tuttavia, le crisi possono originarsi in maniera apparentemente indipendente da entrambi i lobi temporali, configurando un quadro di epilessia bitemporale (BiTLE). In tal caso i pazienti spesso non vengono considerati idonei alla chirurgia.

Evidenze di letteratura hanno tuttavia mostrato che l'EEG di scalpo è, di fatto, un'indicatore scarsamente affidabile per quanto riguarda la bilateralità del focolaio epilettogeno mentre l'EEG invasivo è in grado di identificare una unilateralità in più del 70% dei pazienti considerati bilaterali con la registrazione non invasiva¹.

Presentiamo due casi (maschi, 46 e 54 anni) con caratteristiche simili: epilessia temporale farmaco-resistente, lesione temporale epilettogena alla RMN encefalo, evidenza alla VEEG-Long Term Monitoring non invasiva di crisi originantesi apparentemente dal lobo temporale controlaterale alla lesione ed EEG intercritico francamente bilaterale.

Si discutono le controversie legate alla diagnostica dell'epilessia bitemporale e le possibili indicazioni chirurgiche diagnostiche e terapeutiche.

Bibliografia

- 1. Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. Epilepsia. 2014 Dec;55(12):1892-901.*



*Paziente con crisi ipermotorie relate al sonno farmacoresistenti:
quali possibilità chirurgiche?*

*C. Stipa¹, F. Bisulli¹, L. Licchetta¹, B. Mostacci¹, C. Leta¹, L. Di Vito¹, V. Menghi¹, L. Ferri¹, L. Alvisi¹,
M. Foschi¹, F. Toni², A. Farolfi³, P. Tinuper¹*

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neuroradiologia, Bologna

³Servizio di Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 57 anni affetto da epilessia con crisi ipermotorie in sonno farmacoresistenti.

Dai 7 agli 8 anni episodi in sonno caratterizzati da allucinazioni e illusioni visive, interpretati come incubi, scomparsi spontaneamente.

Dai 10 anni episodi durante il sonno caratterizzati da movimenti involontari dei quattro arti, irrigidimento e trisma. Il paziente riferisce di svegliarsi durante l'episodio e di comprendere le domande che gli vengono poste ma di non riuscire a rispondere. Al termine dell'episodio risponde correttamente. La frequenza degli episodi è rimasta negli anni plurinotturna, nonostante i farmaci antiepilettici tentati (carbamazepina, topiramato, lacosamide, levetiracetam).

All'età di 55 anni è stato ricoverato presso in nostro reparto. L'esame obiettivo neurologico era nella norma. L'EEG intercritico mostrava all'assopimento la comparsa di anomalie a tipo piccola punta seguita da onda lenta sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra. Sono state registrate numerose crisi tutte a partenza dal sonno, non associate ad una chiara scarica epilettica e con una semeiologia che non permette una lateralizzazione. Durante una crisi è stata registrata una asistolia di 15 secondi. L'Holter ECG ha registrato brevi fasi di tachicardia parossistica sopraventricolare, per cui è stato consigliato impianto di pacemaker per rischio SUDEP. Il paziente presenta anche una sindrome delle apnee ostruttive in sonno di entità medio-grave. La RM encefalo ha mostrato la presenza di una displasia frontale sinistra.

Proponiamo questo caso per avere indicazioni su come proseguire l'iter prechirurgico, anche in considerazione del rischio di SUDEP.



Un caso di epilessia focale farmaco-resistente sintomatica di verosimile displasia corticale focale frontale sinistra in prossimità dell'area di Broca: quale strategia chirurgica?

A. D'Aniello¹, A. Mascia¹, P. Quarato¹, M. De Risi¹, L. Grammaldo¹, G.N. Meldolesi¹, A. D'Elia², M. Ciavarro², G. Grillea³, G. Di Gennaro¹, V. Esposito⁴

¹IRCCS Neuromed, Centro per la chirurgia dell'epilessia, Pozzilli

²IRCCS Neuromed, Dipartimento di Neurochirurgia, Pozzilli

³IRCCS Neuromed, Dipartimento di Radiologia, Pozzilli

⁴IRCCS Neuromed - "Sapienza" Università di Roma, Dipartimento di Neurochirurgia, Pozzilli-Roma

Il caso proposto riguarda un soggetto di 22 anni e di sesso femminile, destrimane, 13 anni di scolarità, con una storia clinica di epilessia focale resistente al trattamento farmacologico. L'anamnesi familiare è negativa per antecedenti con epilessia e/o altre malattie d'interesse neurologico. L'anamnesi fisiologica non mostra fattori di rischio perinatali né alterazioni dello sviluppo psicomotorio. Esordio delle crisi a 8 anni, con semeiologia conservata nel tempo e comprovata farmaco-resistenza. Le crisi si verificano in veglia e sonno. Soggettivamente: "senso di estraneità" con possibilità di interazione verbale. Obiettivamente: cambia espressione del viso, contrae gli arti superiori e presenta manifestazioni motorie complesse, di tipo ipermotorio. Durata di circa 10 secondi. Rari episodi tonico-clonici secondariamente generalizzati. La frequenza è plurisettimanale/pluriquotidiana. La pz giunge presso il Nostro Centro per eseguire valutazione prechirurgica. Esame neurologico nella norma. Valutazione neuropsicologica con una lieve alterazione delle funzioni esecutive. EEG intercritico con anomalie epilettiformi sulle derivazioni frontali di sinistra. Registrati diversi episodi a semeiologia auto-ipermotoria, con correlato EEG con possibile coinvolgimento, all'esordio, frontale sinistro. RMN 3T con iperintensità di segnale T2 e FLAIR in sede frontale anteriore sinistra compatibile con una displasia corticale focale (FCD). RMN funzionale per il linguaggio con un'attivazione corticale a carico dell'emisfero di sinistra, in corrispondenza della lesione nota. In conclusione i dati anatomo-elettro-clinici concordano per una epilessia focale farmaco-resistente sintomatica di FCD in sede frontale sn. Verranno discusse le possibili opzioni terapeutiche: astensione, lesionectomia, esplorazione con elettrodi intracranici per conferma zona epilettogena e/o mappaggio funzionale del linguaggio, o awake surgery?



Crisi parziali, stato di assenza e declino cognitivo in paziente con polimicrogiria perisilviana destra: quale ruolo può avere la chirurgia?

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

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

Le polimicrogirie sono malformazioni dello sviluppo corticale secondarie ad un'anomala organizzazione della corteccia cerebrale, rappresentata da un numero eccessivo di piccole circonvoluzioni suddivise da solchi superficiali ed allargati, che le conferiscono un aspetto grumoso (Barkovich et al., 2006). L'estensione di tali malformazioni è estremamente variabile, da unilaterale a bilaterale, da un singolo giro malformato, a interessamento plurilobare. Anche lo spettro clinico è eterogeneo, e include epilessia, disabilità intellettive, disfunzioni motorie e disturbi di linguaggio. La terapia chirurgica viene raramente eseguita, per la presenza di malformazioni bilaterali, o localizzate in regioni cerebrali "nobili". Tuttavia recenti casistiche indicano che in pazienti accuratamente selezionati, l'intervento chirurgico è associato ad un outcome favorevole, e più efficace rispetto alla terapia farmacologica (Cossu et al., 2016).

Presentiamo il caso di una ragazza di 26 anni con storia di epilessia farmaco-resistente sintomatica di polimicrogiria perisilviana destra. All'età di 8 anni viene posta diagnosi di dislessia. A 11 anni compaiono i primi episodi caratterizzati da deviazione della rima orale a sinistra e parestesie alla mano sinistra, per i quali non vengono effettuati accertamenti. La diagnosi di epilessia sintomatica viene posta a 19 anni, in seguito alla prima crisi convulsiva. Iniziale buona risposta alla terapia farmacologica per circa 2 anni, con successiva ricomparsa di crisi sia diurne che notturne, a semeiologia multipla comprendenti sia crisi parziali elementari e complesse, che stati di pseudo-assenza correlati ad anomalie epilettiche diffuse all'EEG. Concomitante peggioramento delle performance cognitive. Si presentano i dati del monitoraggio video-EEG e neuroradiologici per discuterne l'indicazione all'iter chirurgico.

Bibliografia:

1. *Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005;65:1873-1887.*
2. *Cossu M, Pelliccia V, Gozzo F et al. Surgical treatment for polymicrogyria-related epilepsy. Epilepsia 1-10, 2016.*



Epilessia focale farmaco-resistente secondaria a lesione vascolare ischemica perinatale: quale indicazione alla terapia chirurgica?

L. Volpi¹, P. Riguzzi¹, E. Pasini¹, F. Santoro¹, A.F. Marliani², A.E. Vaudano³, S. Meletti³, R. Michelucci¹

¹IRCCS- Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neurologia, Ospedale Bellaria, Bologna

²IRCCS- Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neuroradiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

³UOC di Neurologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Ospedale di Baggiovara, Modena

L'indicazione al trattamento chirurgico delle epilessie focali farmaco-resistenti secondarie a lesioni anosso-ischemiche costituisce una complessa problematica di correlazione anatomo-elettro-clinica.

Presentiamo il caso di due pazienti maschi di 39 e 47 anni con esiti neurologici di lesioni poroencefaliche perinatali nel territorio dell'arteria cerebrale media di sinistra, costituiti da lieve emiparesi destra, deficit del campo visivo, ed epilessia focale ad esordio a 9 ed 8 anni rispettivamente, con crisi nel tempo ingravescenti per intensità e frequenza, responsabili di grave invalidità a fronte di buone prestazioni in ambito cognitivo e sociale. Vista la loro severa farmaco-resistenza è stata eseguita una estesa valutazione pre-chirurgica di entrambi i pazienti mediante monitoraggio video-EEG (registrazione delle crisi), valutazione del campo visivo, studio neuroradiologico e neuropsicologico. Un paziente è stato sottoposto anche a fMRI e PET cerebrale. La semeiologia, l'EEG intercritico e critico delle crisi hanno suggerito un esordio occipito-temporale sinistro nel primo e temporo-parieto-occipitale sinistro nel secondo paziente.

Lo scopo della presentazione è quello di discutere i risultati dello studio prechirurgico e delle indagini correlate per valutare l'esistenza, in base a tali dati, di una indicazione ad una terapia chirurgica o, in alternativa, la eventuale necessità di un ulteriore approfondimento mediante studio stereotattico con elettrodi intracerebrali. Inoltre, in caso affermativo, è necessario discutere quale strategia chirurgica sarebbe indicata in considerazione della estensione e multilobarità dell'area epilettogena.



Mioclono negativo in epilessia focale sintomatica: quali opzioni chirurgiche dopo la SEEG

L. De Palma¹, N. Pietrafusa¹, A. De Benedictis², L. Figà-Talamanca³, D. Longo³, B. Bernardi³, S. Cappelletti⁴, S. Pro⁵, M. Trivisano¹, F. Vigevaro¹, C.E. Marras², N. Specchio¹

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

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

³Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁴Unità di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁵Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Presentiamo il caso di una bambina, destrimane, di 7 aa 5 mesi con sviluppo psicomotorio ed esame neurologico nella norma. Le crisi iniziano a 5 aa e sono fin da subito farmacoresistenti.

La semeiologia è abbastanza stereotipata:

- Soggettivamente: disgeusia che può riferire all'esordio associata incostantemente a sensazione di rimbombo,
- Oggettivamente: può parlare all'inizio delle crisi poi rottura del contatto, generalmente parziale, cianosi periorale, deviazione tonica della rima orale a sinistra con clonie emifacciali sinistre. Talvolta in assenza delle clonie sembra esservi una paresi ictale peribuccale sinistra.
- Nel post critico anartria soprattutto dopo la componente clonica

All' EEG la scarica inizia in sede parieto-temporale destra con successiva diffusione centrale omolaterale. La RM cerebrale evidenzia una alterazione di girazione abbastanza diffusa a livello emisferico destro con un maggior coinvolgimento delle regioni insulo opercolari. La PET cerebrale conferma la presenza di un ipometabolismo destro esteso, prevalente in sede insulo opercolare destra. Durante la SEEG si sono potuti registrare gli episodi riportati in anamnesi con una esordio prevalentemente insulo opercolare, associati però a fenomeni non descritti prima di mioclono negativo localizzati a livello della muscolatura peribuccale e dell'arto superiore sinistro con una latenza tra l'esordio della punta e la manifestazione motoria di quasi 0,5 s. A livello SEEG non si evidenzia una chiara localizzazione di tale anomalie. Presentiamo il caso per discutere l'eventuale operabilità della paziente e chiarire la classificazione del fenomeno motorio negativo, soprattutto alla luce della lunga latenza tra esordio delle anomalie e appiattimento del tracciato polimigrafico.

Bibliografia

1. Rubboli G, Tassinari CA. Negative myoclonus. An overview of its clinical features, pathophysiological mechanisms, and management. *Neurophysiol Clin.* 2006 Sep-Dec;36:337-43.



Venerdì 27 gennaio

AULA MAGNA

08:30 – 10:30 Controversie in Epilettologia – età adulta

Coordinatori: *A. Ferrari (Genova), A. La Neve (Bari)*

- 08:30 **Epilessia e anticorpi anti-GluR3: una prognosi tutt'altro che “infausta”**
M. Tappatà, A. Mastronardi, T. Francavilla, C. Tortorella, A. La Neve (Bari)
- 08:45 **Controversie diagnostiche e terapeutiche in un caso di encefalite autoimmune ad esordio adulto**
A. Morano, L.M. Basili, J. Fattouch, S. Casciato, M. Fanella, M. Albini, M. Manfredi, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma)
- 09:00 **Epilessia parziale continua da anticorpi anti Hu. Una nuova sindrome paraneoplastica?**
L. Giuliano, D. Fatuzzo, G. Mainieri, C.E. Cicero, G. Mostile, V. Sofia (Catania)
- 09:15 **Stato di male epilettico non convulsivo: dal caso clinico alla diagnosi eziologica**
L. Zummo, A. Aloisio, G. Balletta, G. Gambino, M. Gammino, A.M. Geraci, A. Lipari, D. Lo Coco, G. Lopez, M. Mannino, A. Modica, S. Monaco, V. Terruso (Palermo)
- 09:30 **Positività della proteina 14-3-3 in uno stato di male mioclonico multi-focale e iponatriemia**
N. Brunelli, F. Assenza, M. Paolucci, A.C. Rizzo, E. Falato, A. Di Santo, R. Iorio, M. Tombini, V. Di Lazzaro, G. Assenza (Roma)
- 09:45 **Stato di male convulsivo super-refrattario in coma barbiturico prolungato esitato in epilessia focale farmaco-resistente, deficit cognitivi, paraparesi: FIRES?**
C. Pizzanelli, S. Jensen, E. Di Coscio, E. Bonanni, A. Iudice, F. Giorgi, G. Orlandi, U. Bonuccelli (Pisa, Carrara)
- 10:00 **Stato di male epilettico super-refrattario: quando meno te lo aspetti**
C. Pizzamiglio, G. Strigaro, C. Rovellotti, L. Magistrelli, C. Varrasi, R. Cantello (Novara)
- 10:15 **Stato di male super-refrattario o encefalopatia degenerativa a rapida progressione? Discussione di un caso clinico**
I. Pappalardo, P. Cortellazzi, M. de Curtis, G. Didato, C. Pastori, I. Minardi, S. Beretta, R. Michelucci, F. Villani (Milano, Vimercate, Bologna)



Epilessia e anticorpi anti-GluR3: una prognosi tutt'altro che “infausta”

M. Tappatà, A. Mastronardi, T. Francavilla, C. Tortorella, A. La Neve

Policlinico di Bari, Università degli studi Aldo Moro, Bari

Originariamente gli anticorpi contro il recettore glutammatergico GluR3 furono associati all'Encefalite di Rasmussen in maniera univoca; successivamente furono documentati anche in altre forme di Epilessia¹, ma in ogni caso la loro positività veniva inequivocabilmente correlata ad uno scarso controllo delle manifestazioni critiche², nonché all'associazione di disturbi psichiatrici, cognitivi o comportamentali³. Presentiamo un caso in cui queste correlazioni sembrano tutt'altro che rispettate.

Donna, 44 anni, destrimane, in abs fino al 2015; nel mese antecedente il ricovero aveva presentato parestesie formicolanti episodiche dell'arto inferiore destro, della durata di qualche secondo, di frequenza e durata progressivamente crescenti. Il giorno del ricovero riferiti diversi episodi di instabilità deambulatoria e restringimento della coscienza di breve durata; la stessa sera infine presentava episodio caratterizzato da cefalo-oculoversione sinistra, perdita di coscienza e scosse generalizzate. Condotta al PS, la registrazione EEGrafica registrava episodio critico (appiattimento dell'attività temporale sinistra, seguito da ritmo reclutante per 1', con contestuale cefalo-oculoversione destra, irrigidimento emisomatico destro e afasia). Durante la notte per la recrudescenza di numerose altre crisi PC e PSG la paziente fu trattata con benzodiazepine, con successo. Alla RMN encefalo si evidenziava un'area iperintensa in FLAIR parietale sinistra adiacente al centro supplementare motorio; agli EEG si documentavano anomalie lente temporali sinistre; l'esame liquorale risultava sostanzialmente nella norma, ad eccezione di una positività per anticorpi anti-GluR3. Fu impostata terapia con desametasone e levetiracetam, con beneficio: la paziente non ha presentato recidive ad un anno di follow-up, e le RMN di controllo hanno mostrato una completa regressione della lesione descritta.

Bibliografia

1. *Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. Neurology 2001;57:1511-1514*
2. *Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, et al. Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. J Neuroimmunol 2002;131: 179-185.*
3. *Goldberg-Stern H, Ganor Y, Cohen R, Pollak L, Teichberg VI, Levite M (2014) Glutamate receptor antibodies directed against AMPA receptors subunit 3 peptide B (GluR3B) associate with some cognitive/psychiatric/behavioral abnormalities in epilepsy patients. Psychoneuroendocrinology 40:221-231*



Controversie diagnostiche e terapeutiche in un caso di encefalite autoimmune ad esordio adulto

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

Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico "Umberto I", Roma

Le encefaliti autoimmuni (EA) rappresentano un eterogeneo gruppo di patologie ad eziologia disimmune, frequentemente correlate ad autoanticorpi diretti contro antigeni della superficie neuronale (nNSA-Ab)¹, caratterizzate dall'esordio subacuto di disturbi cognitivi/psichiatrici, crisi epilettiche e deficit neurologici focali, associati a pleiocitosi liquorale e caratteristici reperti di neuroimaging².

Riportiamo il caso di un uomo di 49 anni con comparsa improvvisa di febbre, insonnia ed ipertensione severa, cui seguivano agitazione psico-motoria, delirî, e successivamente riduzione dell'eloquio, fluttuazioni della vigilanza e rallentamento ideo-motorio ingravescente fino alla catatonìa/catalessia. Durante il ricovero, il paziente ha sviluppato un mutismo acinetico, associato a miochimie periorali, automatismi gestuali/oro-alimentari, crisi disautonomiche. Le RM encefalo sono risultate nella norma. EEG seriati hanno mostrato pattern polimorfi, con un'attività theta-delta ritmica diffusa frammista ad anomalie specifiche, scarsamente correlata alla clinica e parzialmente modificata dalla terapia antiepilettica (BDZ, VPA, PHT, LEV, LCS, PB, PER). Esami liquorali ripetuti hanno documentato una pleiocitosi linfocitaria. Lo screening microbiologico (inclusi *Borrelia*, *Listeria*, *T. Whipplei*) e autoanticorpale è risultato negativo, come la ricerca di autoanticorpi anti-antigeni onconeuronali e nNSA-ab (NMDAR in due determinazioni, VGKC, AMPAR, GABA_{A/B}-R, GAD, GlyR, DPPX). Il dosaggio di biomarkers liquorali e 14.3.3 ha escluso malattie prioniche. Nell'ipotesi di EA, è stata comunque instaurata una immunoterapia precoce con Metiprednisolone e IVIG, con tardivo beneficio clinico (dopo il quarto ciclo). Una nuova ricerca di Ab anti-NMDAR mediante *live cell-based assay* è risultata positiva³.

Questo caso dimostra la complessità diagnostica delle EA e la necessità di validare delle strategie terapeutiche per il trattamento acuto e la prevenzione delle ricadute⁴.

Bibliografia

1. Zuliani L et al, "Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:638-645.
2. Graus F et al, "A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis". *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404
3. Gresa-Arribas N et al, "Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study". *Lancet Neurol* 2014; 13: 167-77
4. Dalmau J et al, "Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis". *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.



Epilessia parziale continua da anticorpi anti Hu. Una nuova sindrome paraneoplastica?

L. Giuliano, D. Fatuzzo, G. Mainieri, C.E. Cicero, G. Mostile, V. Sofia

Dipartimento G. F. Ingrassia, Università degli studi di Catania, Catania

Le sindromi paraneoplastiche da anticorpi anti Hu possono presentarsi con diversi quadri clinici: neuropatie sensitive, mielopatie, encefalomieliti, encefaliti limbiche, opsoclonio-miocloni o degenerazione cerebellare. Finora vi sono solo sporadiche descrizioni di quadri clinici di epilessia parziale continua in pazienti con sindrome paraneoplastica da anticorpi anti Hu.

Descriviamo il caso di una donna di 64 anni con anamnesi positiva per patologia neoplastica. Giunge alla nostra osservazione all'età di 61 anni perché da circa 1 anno ha cominciato a presentare episodi caratterizzati da clonie al braccio sinistro talora con diffusione all'emivolto. In due episodi ha riferito secondaria generalizzazione. Sono successivamente comparsi movimenti involontari continui ed atteggiamento distonico all'arto superiore sinistro. La paziente è stata sottoposta a indagini sierologiche, liquorali, neurofisiologiche e radiologiche. L'EEG ha mostrato subcontinua attività epilettiforme sulle regioni fronto-centrali di destra. L'esame del liquor ha mostrato un indice di Link di 0.79 e la presenza di bande oligoclonali di tipo II. È stato inoltre riscontrato, sia nel siero che nel liquor, un incremento degli anticorpi anti Hu (titolo: 1/160). È stata esclusa tramite indagini strumentali la presenza di una neoplasia. La paziente ha praticato terapia con corticosteroidi ad alte dosi con comparsa di effetti collaterali e assenza di beneficio clinico. Ha poi cominciato terapia con levetiracetam e clonazepam con parziale beneficio clinico. La paziente è stata rivalutata dopo un follow-up di due anni.

Descriviamo questo caso clinico in quanto esemplificativo di una rara e misconosciuta manifestazione clinica della sindrome paraneoplastica da anticorpi anti Hu.

Bibliografia

- 1. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol, 10(2011),pp.759–772.*
- 2. Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. "Nonclassical" paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to "classical" syndromes. More frequent than expected. JNeuroSci. 2015 May 15;352(1-2):58-61.*



Stato di male epilettico non convulsivo: dal caso clinico alla diagnosi eziologica

L. Zummo, A. Aloisio, G. Balletta, G. Gambino, M. Gammino, A.M. Geraci, A. Lipari, D. Lo Coco, G. Lopez, M. Mannino, A. Modica, S. Monaco, V. Terruso

A.R.N.A.S. Ospedale Civico - Di Cristina – Benfratelli, U.O. di Neurologia con Stroke Unit, Palermo

Descriviamo il caso di una paziente di 56 anni affetta da encefalopatia vascolare cronica, sindrome da Abs-anti-fosfolipidi e diabete insipido, che ha presentato dal 2009 al 2016 quattro episodi di “stato di male non convulsivo”. Nel 2008 esordio di episodi prolungati di perdita del contatto, turbe dell’eloquio, confusione mentale ed agitazione psicomotoria, spesso associati a polidipsia e squilibri idro-elettrolitici. Nel 2009, 2011 e 2013 ha presentato tre episodi espressivi dal punto di vista elettroclinico di stato di male epilettico afasico, non convulsivo, con anomalie epilettiformi, subcontinue, sulle regioni temporali di sinistra, per cui è stata posta la diagnosi di “*verosimile encefalite limbica disimmune*” ed avviata politerapia antiepilettica. Nel Settembre 2016, in concomitanza con una gastroenterite, ha presentato un nuovo stato di male non convulsivo, refrattario a terapia, associato a prolungati spasmi all’emivolto ed allucinazioni visive complesse, per cui è stata ricoverata presso la nostra U.O. L’esame del liquor, la ricerca di Ag virali e batterici, e markers onconeurali sono risultati nella norma. La RMN encefalo ha mostrato una compromissione cortico-sottocorticale bilaterale. La paziente non ha mostrato risposta al trattamento antibiotico ed antivirale, ma si è evidenziato un parziale beneficio dopo due cicli di IgG umane ed alte dosi di corticosteroidi. Nel sospetto di encefalite autoimmune è stato eseguito il prelievo per il dosaggio su siero degli anticorpi anti-NMDA, VGCK, LGI1, GAD, Caspr2 e anti-cervelletto.

Proponiamo questo caso per una discussione da cui possano scaturire suggerimenti utili sulla possibile eziologia e sulla prosecuzione della terapia.



Positività della proteina 14-3-3 in uno stato di male mioclonico multi-focale e iponatriemia

N. Brunelli¹, F. Assenza¹, M. Paolucci¹, A.C. Rizzo¹, E. Falato¹, A. Di Santo¹, R. Iorio², M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹, G. Assenza¹

*UOC Neurologia, Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
UOC Neurologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma*

Donna di 79 anni, ipertesa, diabetica, giunge alla nostra attenzione inviata da pronto soccorso per insorgenza acuta di emisindrome motoria sinistra, bradipsichismo, lieve confusione e mioclonie subcontinue e asincrone dell'emivolto destro e sinistro e del braccio sinistro. Nel mese precedente la paziente effettuava due ricoveri per iponatriemia, scoperta per insorgenza subacuta di grave insonnia e bradipsichismo progressivo, trattata con rapida re-integrazione di sodio cloruro e.v.

Eseguiva RM encefalo mostrante iperintensità in T2/FLAIR dei nuclei talamici posteriori.

L'elettroencefalogramma mostrava grafoelementi puntuti con andamento pseudoperiodico sulle sedi temporali di destra sincroni con i movimenti involontari presentati dalla paziente. Nel sospetto di un iniziale quadro di Creutzfeldt-Jakob, è stata eseguita rachicentesi, con reperti chimico-fisici e infettivologici nella norma. Si rilevava positività della proteina 14-3-3 su liquor ma non sul siero. La ricerca di autoanticorpi per encefaliti autoimmuni è in corso di refertazione. Gli esami ematochimici rilevavano una natriemia nella norma e nessun altro dismetabolismo. TC total body nella norma (noduli polmonari in follow-up).

Si introduceva terapia con Levetiracetam fino a 3000mg/die con scomparsa delle mioclonie e progressivo miglioramento clinico ed EEG, fino alla loro normalizzazione, eccetto che per bradipsichismo.

Alla luce del miglioramento clinico abbiamo escluso la diagnosi di Creutzfeldt-Jakob, sostenendo l'ipotesi di uno stato mioclonico multi-focale, verosimilmente causato da un'iponatriemia rapidamente corretta. La difficile diagnosi differenziale tra encefalopatia metabolica/autoimmune/paraneoplastica e malattia prionica in fase iniziale sarà discussa.



Stato di male convulsivo super-refrattario in coma barbiturico prolungato esitato in epilessia focale farmaco-resistente, deficit cognitivi, paraparesi: FIRES?

C. Pizzanelli¹, S. Jensen², E. Di Coscio², E. Bonanni¹, A. Iudice¹, F. Giorgi¹, G. Orlandi², U. Bonuccelli¹

¹*U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa*

²*U.O. Neurologia, Nuovo Ospedale Apuano, Carrara*

D.N.C. femmina, 29 anni. Nessun precedente anamnastico di rilievo, in particolare anamnesi epilettologica remota muta.

All'età di 28 anni, dopo alcuni giorni di iperpiressia associata a modeste alterazioni comportamentali, la p. ha presentato una crisi epilettica focale secondariamente generalizzata e successivamente uno stato di male con crisi tonico-cloniche subentranti. Sedata ed intubata, l'esame liquor non ha mostrato chiari segni di encefalite. Dal punto di vista neuroradiologico, le indagini eseguite in serie hanno mostrato focali alterazioni di segnale iperintense nelle sequenze a TR lungo a livello corticale temporo-insulare bilateralmente e del corpo calloso. Tali alterazioni sono scomparse nel follow up, residuando una severa atrofia corticale diffusa. Durante la degenza in Terapia Intensiva, con il fine di dominare lo stato di male, è stato ottenuto un quadro EEG di burst suppression. Solo Tiopentone sodico si è mostrato efficace. Numerosi AEDs sono stati utilizzati nei successivi tentativi di svezzamento dal coma barbiturico (LEV, LCS, PB, VPA, DPH, DZP) con scarso successo ed il quadro di burst-suppression di fatto è perdurato per circa 3 mesi. Successivamente la de-escalation del Tiopentone sodico è riuscita, fino alla completa sospensione del farmaco, senza che si ripresentasse uno stato di male, ma solo isolate crisi epilettiche focali.

Sono state effettuate indagini immunologiche per encefalopatie autoimmuni (ricerca anticorpi anti-GluR3, anti-VOCCs, anti-VOKCs, anti-LGI1, anti-AMPA 1 e 2, anti-NMDA, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Anffisina, anti-CV2, anti-Ma2-Ta, anti-Caspr2), negativi; negativo il depistage oncologico. Dimessa dalla Terapia Intensiva, la p. si presentava vigile, orientata, collaborante, paraparetica; crisi a frequenza settimanale, in respiro spontaneo e dieta libera, in AEDs (DPH, LEV, DZP). Sono state eseguite inoltre indagini strumentali, metaboliche, genetiche, neuroradiologiche per valutare ulteriori ipotesi diagnostiche (malattie mitocondriali, encefalopatie autoimmuni, encefalopatia di Rasmussen), senza evidenziare particolari reperti patologici.

Persistono tuttora crisi epilettiche multifocali a frequenza plurisettimanale/plurimensile.

L'ipotesi formulata è quella di una possibile FIRES esitata in epilessia focale sintomatica farmaco-resistente associata a deficit cognitivi e paraparesi.



Stato di male epilettico super-refrattario: quando meno te lo aspetti

C. Pizzamiglio, G. Strigaro, C. Rovellotti, L. Magistrelli, C. Varrasi, R. Cantello

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

Descriviamo il caso di B. F., donna, 20 anni. Nata da parto naturale, normale sviluppo psicomotorio fino ai 6 anni, quando sono comparse crisi atoniche, rare crisi toniche e saltuarie crisi tonico-clonico generalizzate. A 8 anni diagnosi di ritardo mentale di grado medio (QI 58), escluso autismo. Eseguiti plurimi EEG intercritici risultati alcuni nei limiti di norma, altri con note irritative temporo-occipitali bilaterali. RMN encefalo: nella norma. A 9 anni avviata terapia con valproato con libertà da crisi per successivi due anni; a 11 anni associata lamotrigina. Non crisi dai 13 ai 19 anni, quando (aprile 2016) ricomparivano episodi di caduta a terra con “irrigidimento agli arti inferiori”, ad andamento ingravescente.

A settembre 2016 si associavano episodi di arresto psicomotorio, confusione mentale, agitazione motoria, risposte ripetitive e inadeguate. All'EEG riscontro di punte-onda generalizzate sub-continue, non modificate da benzodiazepine né da carico di fenitoina. Trasferita in Rianimazione e sottoposta a terapia con midazolam, tiopentone, cortisone ed immunoglobuline, quadro elettroclinico invariato. RMN encefalo, rachicentesi, dosaggio anticorpi onconeurali e antineuronali, dosaggio aminoacidi plasmatici e acidi organici urinari: nella norma. Cariotipo normale, in corso array-CGH. La paziente attualmente è in terapia farmacologica con valproato, lamotrigina, topiramato (sospeso felbamato per insufficienza epatica). All'EEG persistono punte-onda generalizzate continue. Clinicamente la paziente è incontattabile, apre spontaneamente gli occhi, presenta movimenti afinalistici alle mani e alla bocca. Avviata dieta chetogenica (4:1).

Portiamo alla discussione un caso di una patologia rara, di difficile inquadramento eziologico, in trattamento farmacologico e non-farmacologico, a prognosi incerta.

Bibliografia

1. *Supra-recommendation Treatment of Super-refractory Status Epilepticus. Vyas DD, Dash GK. J Epilepsy Res. 2016 Jun 30;6(1):39-41.*
2. *Seizures - just the tip of the iceberg: Critical care management of super-refractory status epilepticus. Lionel KR, Hrish AP. Indian J Crit Care Med. 2016 Oct;20(10):587-592.*



*Stato di male super-refrattario o encefalopatia degenerativa a rapida
progressione? Discussione di un caso clinico*

*I. Pappalardo¹, P. Cortellazzi², M. de Curtis¹, G. Didato¹, C. Pastori¹, I. Minardi¹, S. Beretta³,
R. Michelucci⁴, F. Villani¹*

*¹Unità di Epilettologia clinica e Neurofisiologia sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico
“C. Besta”, Milano*

²Unità di Neuroanestesia e Rianimazione, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano

³Dipartimento di Neurologia, Presidio Ospedaliero di Vimercate

⁴U.O. di Neurologia, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Un uomo di 57 in buona salute giungeva alla nostra osservazione per un sospetto stato di male non convulsivo; nel mese precedente, poche settimane dopo un episodio febbrile, venivano riferiti episodi di rottura del contatto con rotazione di capo e tronco verso destra e lievi modificazioni comportamentali. Una RMN ad un mese dall'esordio mostrava in DWI un'alterazione di segnale F-T-P sn. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi raccolte in scariche ritmiche sull'emisfero sn. L'esame del liquor mostrava lieve iperproteinoracchia, proteine Tau e p-Tau elevate; BO, PCR virali, auto-Ab per encefalite disimmune/paraneoplastica, lattato-piruvato, proteina 14-3-3, amplificazione della proteina prionica su liquor e su spazzolato dell'epitelio olfattorio erano negativi. TC e FDG-PET total-body negativi. Per la completa refrattarietà alla politerapia antiepilettica e immunomodulante ed il progressivo deterioramento del quadro elettro-clinico (comparsa all'EEG di elementi bilaterali a tipo SWOL/PO-PPOL ad andamento quasi-periodico, insorgenza di episodi focali motori all'emisoma destro e assenza di responsività agli stimoli), veniva iniziata anestesia generale in associazione a politerapia antiepilettica e dieta chetogena. Alla riduzione della sedazione si assisteva ad incremento delle anomalie epilettiche e ad insorgenza di mioclonie agli arti superiori (dx>sn) e oro-faciali. La RMN encefalo ripetuta dopo due mesi mostrava scomparsa della lesione corticale emisferica sn e coinvolgimento dei gangli della base bilateralmente. L'esordio acuto correlato ad evento febbrile di uno stato di male de-novo super-refrattario criptogenico in un uomo precedentemente sano appare compatibile con un quadro di NORSE. Tuttavia, la refrattarietà al trattamento, l'andamento progressivamente ingravescente, il quadro neuro-radiologico e il pattern EEG periodico, non escludono una encefalopatia prionica.



AULA MAGNA

10:45 – 13:00 Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine

Coordinatori: *S. Meletti (Modena), R. Michelucci (Bologna)*

- 10:45 **Stati epilettici ricorrenti in epilessia farmacoresistente a eziologia sconosciuta ad andamento ingravescente**
G. Oggioni, V. Chiesa, A. Vignoli, M.P. Canevini (Milano)
- 11:00 **Epilessia autoimmune, Rasmussen, mioclonica...?**
R. Arca, W. Merella (Cagliari)
- 11:15 **Crisi epilettiche, iperCKemia, discinesie: sindrome di McLeod?**
E. Tartara, G. Piccolo, A. Cortese, I. Ricca, M. Terzaghi, P. Benna, C.A. Galimberti (Pavia, Torino)
- 11:30 **Alterazioni MRI nello Stato Epilettico afasico criptogenico: causa o conseguenza?**
G. Giovannini, G. Monti, L. Mirandola, A.E. Vaudano, S. Meletti (Modena)
- 11:45 **Epilessia con sintomi uditivi, quando sono entrambi i lobi temporali a “parlare”**
V. Menghi, F. Bisulli, R. Fabbri, L. Ferri, C. Stipa, S. Meletti, A. Vaudano, A. Farolfi, S. Baldassari, T. Pippucci, L. Licchetta, P. Tinuper (Bologna, Lugo, Modena)
- 12:00 **Epilessia temporale ad esordio in età adulta e sindrome cortico-basale: associazione casuale o interdipendenza patogenetica?**
T. Martino, E. Carapelle, A. Lalla, M.T. Di Claudio, T. Popolizio, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia, San Giovanni Rotondo)
- 12:15 **“Emispasmo facciale critico”: descrizione di un caso clinico**
C. Sueri, E. Ferlazzo, V. Cianci, M.A. Latella, S. Gasparini, M. Ascoli, G.G. Tripodi, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)
- 12:30 **Stato di male epilettico non convulsivo e glioma angiocentrico: una rara emergenza**
M. Brienza, C. Davassi, P. Pulitano, F. Pauri, O. Mecarelli (Roma)
- 12:45 **Alterazione transitoria alla RM crisi-correlata: implicazioni diagnostiche e terapeutiche**
G. Tumminelli, R. Rocchi, D. Marino, B. Pucci, A. Cerase, S. Bocci, G. Vatti (Siena)

13:00 – 14:00 Pausa pranzo

14:00 – 14:40 Lettura

Introduzione – *G. Zaccara (Firenze)*

Mechanism of action of AEDs – *H. Klitgaard (Braine-l'Alleud - BE)*



Stati epilettici ricorrenti in epilessia farmacoresistente a eziologia sconosciuta ad andamento ingravescente

G. Oggioni¹, V. Chiesa¹, A. Vignoli^{1,2}, M.P. Canevini^{1,2}

¹ Centro regionale Epilessia e Medicina del sonno ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

² Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi di Milano

Donna di 23 anni, sviluppo psicomotorio nella norma. A 17 anni esordio di epilessia con CTCG precedute da sensazione di “debolezza alle gambe”. Inizialmente trattata con LEV crisi sporadiche. A marzo 2015 inizia a presentare crisi in cluster caratterizzate da sensazione di paura e clonie emisoma destro, secondaria generalizzazione, paralisi postcritica prolungata. Progressivo incremento della frequenza e durata dei cluster, da gennaio 2016 plurimensili, di durata pari a 3-5 giorni, seguiti da intensa e prolungata sedazione. Completo benessere negli intervalli liberi da crisi. Provati molti farmaco antiepilettici senza beneficio. EEG intercritico con lento centro-temporale bilaterale e sporadiche punte centro-parietali sinistre. A maggio 2016 registrato un cluster di crisi pluriquotidiane per tre giorni, con pattern elettroclinico peculiare: crisi di lunga durata (10-15 minuti) caratterizzate da ipostenia e somatoagnosia emisoma destro associate a sensazione di panico, non alterazioni del contatto, elettricamente ad esordio parietale sinistro, rapida diffusione inter ed intra-emisferica dell'attività lenta ritmica, interrotta da brevi sequenze di attività rapida diffusa; durante il cluster la paziente presenta un grave rallentamento ideomotorio, concomitante a progressivo rallentamento del tracciato “intercritico” e grave destrutturazione del sonno, alterazioni che persistono per circa 48-72 ore dopo il termine delle crisi. RMN encefalo nella norma, PET documenta dubbio ipometabolismo centrale sinistro. Esame liquorale nella norma, anticorpi antineurali negativi, cariotipo con conta 100 metafasi, ArrayCGH, PDCH19 ed accertamenti metabolici negativi. BZD e carico di VPA ev inefficaci, iniziale discreta risposta a carico steroideo ev, con riduzione della frequenza e della durata dei cluster, nonché riduzione della sedazione successiva.



Epilessia autoimmune, Rasmussen, mioclonica.. ?

R. Arca, W. Merella

SC Neurologia, Stroke Unit, Azienda Ospedaliera “G Brotzu”, Cagliari

Descriviamo la storia di un giovane sano di 20 anni che, a 16 anni, dopo 3 crisi toniche generalizzate in 3 mesi (RMN negativa ed EEG con punte lente anteriori a dx, trattato con LEV e poi clobazam), aveva cominciato a presentare clonie subcontinue a carico dell'emivolto, mioclono negativo uniti a ipoestesia arto superiore sinistro. RMN negativa salvo incremento CBF in frontale basale e anteriore destra. Dopo il riscontro di bande oligoclonali nel liquor ed EEG con anomalie lente subcontinue ed epilettiformi focali frontocentrali a dx, era stato trattato (oltre a carbamazepina 1200 e topiramato 200, inefficaci) con prednisone e cicli successivi di IGv. Dopo un iniziale buona risposta (2 mesi) le manifestazioni motorie erano riprese. Valutato e studiato nell'ipotesi di encefalite di Rasmussen (Ist C. Besta), alla luce dell'assenza di atrofia uniemisferica e di una progressione neurologica, in presenza di una iniziale compromissione cognitiva (memoria verbale e prassie). Gli accertamenti eseguiti in 4 diversi accessi presso il Besta (POLG1, MERFF, MELAS, Lafora, Ceroidolipofuscinosi, ricerca Ab anti-neurone, PET-TB, MEG, RMN 3 Ts con perfusione normale, SEP, VEP, ERG) hanno condotto ad ipotizzare una mioclono epilessia con ipereccitabilità corticale. Lo studio genetico ha poi rivelato una mutazione del gene GABRB3. L'EEG ha registrato un'estensione delle anomalie epilettiformi, più abbondanti nel sonno, dalle regioni fronto centrali di destra a quelle controlaterali. L'RMN effettuata a settembre 2016 non ha evidenziato alterazioni strutturali macroscopiche.

Ad agosto scorso, dopo un ricovero nel corso del quale ha effettuato RMN encefalo e valutazione neuropsicologica, CBZ e TPM sono stati sostituiti con l'ac. Valproico (1500mg) che ha modificato di poco le manifestazioni cliniche, caratterizzate ancora da un mioclono d'azione e negativo sempre solo a carico dell'emivolto ed arto superiore sinistra; ha invece presentato 2 eventi critici generalizzati dopo circa 2 anni dai precedenti (nov 14) per cui è stato reintrodotta il TPM.

Bibliografia

1. *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis A European consensus statement CG Bien, T Granata et al, Brain (2005) 128: 454-471*
2. *Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances S Varadkar, CG Bien et al, NIH Public access: Lancet Neurol. 2014 February ; 13(2): 195-205*
3. *Autoimmune epilepsy. M Amy, L Quek, JW Britton et al. NIH Public access. - Arch Neurol 2012; 69 (3) 582-93*



Crisi epilettiche, iperCKemia, discinesie: sindrome di McLeod?

E. Tartara¹, G. Piccolo², A. Cortese², I. Ricca², M. Terzaghi¹, P. Benna³, C.A. Galimberti¹

¹*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, U.C Neurofisiopatologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino, Pavia*

²*IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino, Pavia*

³*A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, Torino*

Un uomo di 45 anni, presenta dall'età di 38 anni episodi di perdita di coscienza preceduti da sensazione ascendente di "tonfo" al cuore, ansia, acufene binauricolare, sempre seguiti da secondaria generalizzazione, resistenti a terapia con valproato, lamotrigina e levetiracetam. Ad EEG di routine e monitoraggi 24 ore rilievo di anomalie lente focalizzate a destra. RM encefalo negativa. Si associa persistente rilievo di iperCKemia (fino a 4000 UI), clinicamente asintomatica, biopsia muscolare nella norma. Due cugini per parte materna affetti da epilessia focale da causa sconosciuta, con zona epilettogena bitemporale in un caso e non ricostruibile nell'altro; in uno presenza di iperCKemia.

Dopo 3 anni di follow-up: insorgenza di movimenti involontari discinetici pluridistrettuali (di natura non epilettica alla documentazione Video-EEG); rilievo EMG di neuropatia motoria assonale in ambito cranico e spinale di grado lieve; tendenze ossessivo-compulsive ai test neuropsicologici. L'analisi del DNA mitocondriale rileva la presenza di una mutazione puntiforme A8737G (ATPase 6M71V) omoplasmica, non descritta in letteratura. Lo striscio di sangue periferico effettuato nel probando mostra la presenza di acantociti pari al 20% degli eritrociti. L'indagine sierologica per la tipizzazione eritrocitaria mostra il pattern di espressione degli antigeni di Kell supportante il fenotipo clinico di neuroacantocitosi di McLeod, in via di conferma con l'analisi genetica in corso. Le manifestazioni neurologiche entro la Sindrome di McLeod sono state raramente riportate; crisi epilettiche sono segnalate in percentuali fino al 50% dei pazienti, senza una specifica caratterizzazione sindromica.

Riportiamo le caratteristiche di una famiglia con tre casi di probabile sindrome di McLeod, tutti affetti da epilessia verosimilmente focale.

Bibliografia

- Yung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2011 Oct 25;6:68.*
- Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. Ann Neurol. 2001 Dec;50(6):755-64.*



***Alterazioni MRI nello Stato Epilettico afasico criptogenico:
causa o conseguenza?***

G. Giovannini, G. Monti, L. Mirandola, A.E. Vaudano, S. Meletti

Neurologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Modena

Paziente 1: donna di 48 anni con storia di epilessia temporale criptogenica esordita all'età di 41 anni. In Giugno 2016 ricovero per Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE) a semeiologia afasica. Agli EEG evidenza di quadro di PEDs in regione temporo-parieto-occipitale sinistra persistente per diversi giorni. Le RMN encefalo seriate (1 -14 -26 giorni dall'esordio dello SE) hanno evidenziato iperintensità nelle sequenze T2 e FLAIR a sede cortico-sottocorticale coinvolgenti le regioni fronto-temporo-insulare posteriore, temporo basale anteriore e talamica sinistra, ridotte all'ultimo controllo RMN. Il work-up diagnostico ha mostrato positività per anticorpi anti-GAD su siero. Effettuato ciclo di steroidi ev e IgIV con risoluzione dello SE.

Paziente 2: donna di 40 anni. Anamnesi negativa. Ricoverata ad Ottobre us per prima crisi convulsiva. Nei giorni seguenti comparsa di afasia con quadro EEG di NCSE fronto-temporo-parietale a sinistra evolvente, nei giorni seguenti, verso attività a tipo PEDs nelle medesime regioni. Alla RMN encefalo (10 giorni dall'esordio dello SE) riscontro di iperintensità nelle sequenze a TR lungo in sede temporo-insulo-parietale e talamica a sinistra. Il work-up diagnostico ha rivelato la presenza di positività per ANA, Anti U1 RNP, Anti RNP 70 ed è stata formulata diagnosi di connettivite mista. Effettuato ciclo di steroidi ev con risoluzione dello SE.

Presentiamo questi due casi per avere la possibilità di discutere sulla natura delle alterazioni di segnale riscontrate alla RMN encefalo eseguita in acuto durante un episodio di NCSE a semeiologia afasica e ad eziologia criptogenica (critica/pericritica vs eziologica dello SE) in pazienti con quadri disimmuni.

Bibliografia

1. Toledo M et al MRI findings in aphasic status epilepticus. 2008. *Epilepsia* 49(8):1465-1469
2. Szabo K et al Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. 2005. *Brain* 128:1369-1376
3. Sarria Estrada et al Neuroimaging in Status Epilepticus secondary to paraneoplastic autoimmune encephalitis. 2014. *Clin Radiology* 69:795-803



Epilessia con sintomi uditivi, quando sono entrambi i lobi temporali a “parlare”

V. Menghi¹, F. Bisulli¹, R. Fabbri², L. Ferri¹, C. Stipa¹, S. Meletti³, A. Vaudano³, A. Farolfi⁴, S. Baldassari⁵, T. Pippucci⁶, L. Licchetta¹, P. Tinuper¹

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

²Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Umberto I, Presidio Ospedaliero di Lugo, USL Ravenna, Lugo

³Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Ospedale NOCSAE, AUSL Modena

⁴Servizio di Medicina Nucleare, Università di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

⁵IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Unità Operativa di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

⁶Unità Operativa di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Descriviamo il caso di un paziente di 21 anni affetto da epilessia con sintomi uditivi farmacoresistente. Familiarità positiva per epilessia. Destrimane. Dai 6 anni episodi nel sonno e al risveglio caratterizzati da sguardo fisso, pallore, sudorazione e tachicardia. Dai 10 anni crisi con aura uditiva (ronzio), afasia e successiva perdita di contatto, frequenza bimensile. Iniziata terapia con Valproato, sostituito a 12 anni con Carbamazepina, con persistenza di aure uditive. A 18 anni unica crisi tonico-clonica. Attualmente il paziente presenta aure a frequenza plurimensile (in terapia con Carbamazepina e Lamotrigina). EEG precedenti al ricovero: anomalie epilettiformi T sn. EON sostanzialmente normale. Il monitoraggio video-EEG ha mostrato frequenti anomalie intercritiche in regione TPO sn, talora subcontinue e rare anomalie asincrone T dx. Registrazione di una crisi temporale posteriore destra riconosciuta come abituale. La RM encefalo ha documentato un'asimmetria dimensionale dell'ippocampo per minore rappresentazione dell'istmo di quello di sinistra, in assenza di alterazioni dell'intensità di segnale e atrofia cerebellare. I test Neuropsicologici evidenziano prestazioni deficitarie in prove verbali di memoria a breve e lungo termine. La PET encefalo ha dimostrato la presenza di un'area di focale ipofissazione del radiotracciante che si proietta al polo anteriore del lobo temporale di destra. Assenza di mutazioni nei geni noti per epilessia. Sulla base dei dati anatomo-elettro-clinici non è possibile formulare un'univoca ipotesi localizzatoria sull'origine delle crisi.

Si propone questo caso per discutere della prosecuzione dell'iter diagnostico ed eventuali chance chirurgiche.



Epilessia temporale ad esordio in età adulta e sindrome cortico-basale: associazione casuale o interdipendenza patogenetica?

T. Martino¹, E. Carapelle¹, A. Lalla¹, M.T. Di Claudio¹, T. Popolizio², C. Avolio¹, G. d'Orsi¹

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

²Dipartimento di Scienze Radiologiche, IRCCS “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo

Paziente di sesso femminile, di anni 69, affetta da epilessia del lobo temporale di sinistra ad esordio dall'età di 66 anni con episodi critici focali, a cadenza pluri-mensile e della durata di 60-120 minuti, caratterizzati da perdita del contatto, confusione e disorientamento. Dopo trial terapeutico inefficace con Lamotrigina 300mg/die, l'introduzione di Levetiracetam 1000mg/die ha dato luogo ad una riduzione nella cadenza (pluri-annuale) e nella durata (alcuni minuti) degli episodi parossistici. Dall'età di 67 anni circa, a distanza di un anno dall'esordio dell'epilessia focale, graduale e progressiva insorgenza di una emisindrome distonica sinistra associata a declino cognitivo, per deficit della memoria a breve termine e turbe prassiche a carico dell'emisoma sinistro. La paziente è stata sottoposta a monitoraggio video-EEG/poligrafico per 24 ore con la documentazione di anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni temporali e zigomatiche di sinistra, svelate dalle fasi 2-3 NREM e da sonno REM. La RM encefalo a 3T, la RM funzionale con studio del *resting state* e dei circuiti motori, e la PET cerebrale con 18FDG hanno dimostrato un prevalente coinvolgimento delle strutture parietali destra e temporali sinistra. Uno studio liquorale ha mostrato lieve aumento dei valori di pTau. La valutazione neuropsicologica ha documentato turbe della memoria a breve termine associate a turbe prassiche a carico dell'emisoma di sinistra.

I punti che si portano in discussione riguardano: 1- corretto inquadramento nosografico della sintomatologia motoria (diagnosi differenziale tra sindrome corticobasale e malattia di Alzheimer); 2- possibile associazione casuale tra sindrome corticobasale ed epilessia focale temporale *versus* unica ipotesi patogenetica.

Bibliografia

1. Hassan A, et al. (2011). The corticobasal syndrome–Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev Neurother*, 11(11), 1569-1578.
2. Larner AJ (2010). Epileptic seizures in AD patients. *Neuromol Med*, 12(1), 71-77.
3. Shelley BP, et al. (2009). Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Dis*, 24(11), 1593-1599.



“Emispasmo facciale critico”: descrizione di un caso clinico

C. Sueri¹, E. Ferlazzo², V. Cianci², M.A. Latella¹, S. Gasparini², M. Ascoli², G.G. Tripodi¹, U. Aguglia²

¹Centro Regionale Epilessie, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

²Università Magna Graecia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Catanzaro

Crisi focali motorie coinvolgenti esclusivamente il distretto facciale sono state raramente descritte^{1,2} e possono essere misdiagnosticate per disordini del movimento. Descriviamo una paziente di 52 anni, giunta alla nostra osservazione per l'insorgenza, 10 giorni prima, di brevi (pochi secondi) episodi, a frequenza quotidiana, caratterizzati da “spasmi all'emivolto di sinistra”. Un home video degli episodi mostrava clonie dell'emivolto sinistro suggestive di emispasmo del facciale. Pertanto, la paziente veniva sottoposta a diversi accertamenti (blink reflex, RM con sequenze FIESTA), risultati nella norma. La RM encefalo mostrava una lesione iperintensa in FLAIR e DWI, a sede cortico-sottocorticale prerolandica destra, che non assumeva mdc. Altri accertamenti, inclusi Ab anti-GAD, VGKC, NMDAr, GABAr e AMPAr, erano normali. La semeiologia degli episodi si modificava durante la degenza e la registrazione video-poligrafica permetteva di registrare 2 crisi con contrazione dapprima tonica, quindi clonica prevalentemente a carico dell'orbicolare dell'occhio sinistro, non associata ad anomalie EEG. L' EEG intercritico in veglia e sonno era nella norma. Veniva introdotta CBZ fino a 800 mg/die, che determinava l'immediata remissione degli episodi. A 10 mesi di follow-up, la paziente rimaneva libera da crisi e la RM encefalo documentava l'assenza della lesione precedentemente evidenziata. La presenza della lesione corticale alla RM encefalo e l'evoluzione clinica suggeriscono la natura epilettica degli episodi. Sarà discussa l'eziologia delle crisi e la diagnosi differenziale con disturbi del movimento del distretto facciale.

Bibliografia

1. Towfigh A, Mostofi N, Motamedi GK. Poststroke partial seizures presenting as hemifacial spasm. *Mov Disord* (2007) 22(13):1981-2
2. Espay AJ, Schmithorst VJ, Szaflarski JP. Chronic isolated hemifacial spasm as a manifestation of *epilepsia partialis continua*. *Epilepsy Behav* (2008) 12(2):332-6



***Stato di male epilettico non convulsivo e glioma angiocentrico:
una rara emergenza***

M. Brienza¹, C. Davassi¹, P. Pulitano², F. Pauri¹, O. Mecarelli²

*Sapienza Università di Roma, Scienze e biotecnologie medico-chirurgiche, sez. di Neurologia, Roma
Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Roma*

Una donna di 61 aa giunge presso il nostro DEA per insorgenza acuta di afasia fluente insorta poche ore prima, transitoria. La RM encefalo mostra una lesione cortico-sottocorticale dell'insula e giro temporale medio ed inferiore sinistro, con aspetto disomogeneo, scarso edema, lieve compressione sul ventricolo laterale e dislocazione ed affastellamento dei rami distali dell'arteria cerebrale media omolaterale in assenza di anomalie vascolari in altri distretti. Alla spettroscopia elevato picco di colina nella regione insulare e giro temporale medio con riduzione dell'NAA solo a livello della lesione insulare. L'esame chimico-fisico, virologico, batterioscopico, citologico del liquor risultano normali. Lo screening autoimmune è negativo. All'EEG anomalie lente in sede fronto-temporale sinistra tendenti alla diffusione omolaterale. Alla luce della verosimile natura critica del disturbo fasico e del quadro RM, viene impostata terapia antiepilettica ed eseguita biopsia della lesione. Dopo pochi giorni, la paziente presenta afasia mista a prevalente componente fluente; all'EEG in urgenza stato di male parziale temporale sinistro trattato con BDZ con parziale risoluzione. L' EEG eseguito dopo circa 24 ore mostra anomalie epilettiformi ad andamento quasi-periodico in sede temporale sinistra. L'esame istologico rivelerà proliferazione gliale di cellule in pseudopalizzata perivascolare e markers biologici compatibili con glioma angiocentrico. Con circa 90 casi diagnosticati, il glioma angiocentrico rappresenta una rara neoplasia cerebrale di basso grado introdotta nella classificazione WHO solo nel 2002. Seppure il trend epidemiologico e il comportamento mitotico gli conferiscano caratteristiche di benignità, il glioma angiocentrico si annovera tra le cause di epilessia refrattaria a trattamento farmacologico e recenti studi ne documentano una possibile trasformazione aggressiva nell'età adulta.

Bibliografia

- 1. Ampie L, Choy W, DiDomenico JD, Lamano JB, Williams CK, Kesavabhotla K, Mao Q, Bloch O; Clinical attributes and surgical outcomes of angiocentric gliomas. J Clin Neurosci. 2016 Jun;28:117-22*
- 2. P. Bandopadhyay et al. ; MYB-QKI rearrangements in Angiocentric Glioma drive tumorigenicity through a tripartite mechanism. Nat Genet. 2016 February 24; 48(3): 273-282.*



Alterazione transitoria alla RM crisi-correlata: implicazioni diagnostiche e terapeutiche

G. Tumminelli, R. Rocchi, D. Marino, B. Pucci, A. Cerase, S. Bocci, G. Vatti

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Paziente di 44 anni, una figlia con epilessia secondaria a displasia focale corticale (FCD) occipitale. In anamnesi, emicrania dall'età di 15 anni.

A 42 anni, comparsa di crisi subentranti caratterizzate da afasia motoria fino a completo mutismo, con coscienza preservata, della durata di 2-3 minuti, precedute da cefalea e spossatezza. Nei due giorni precedenti, aveva presentato episodi di perseverazione di parole udite ed episodi di impaccio nell'eloquio con balbuzie.

All'EEG registrati episodi di blocco del linguaggio con incapacità di denominare gli oggetti, associati a scarica theta ritmica frontale sinistra con tendenza alla diffusione; l'RM encefalo mostrava un'alterazione di segnale fronto-opercolare e insulare sinistra, iperintensa nelle sequenze tardive, con ispessimento corticale e blurring nelle sequenze IR, inquadrata come FCD. Contestualmente la paziente veniva trattata con valproato e lacosamide fino alla completa risoluzione. Un mese dopo, la lesione appariva aumentata di volume, con incremento della colina e presenza di picco di lattato, orientando la diagnosi verso una lesione infiltrativa gliale primitiva. Alla RM di controllo eseguita a 3 mesi, in previsione di biopsia cerebrale, la lesione appariva pressochè scomparsa, così come ai controlli RM successivi a 5 e a 18 mesi. Venivano dunque eseguiti esame liquorale con virologia e isoelettrofocusing, sierologia per virus erpetici, ricerca anticorpi anti-SNC, negativi. Clinicamente, nonostante numerosi approcci terapeutici, persistono sporadici episodi critici, frequentemente in cluster e scatenate da stress.

Il caso viene presentato per discutere le possibili diagnosi differenziali e per avere suggerimenti nell'iter diagnostico-terapeutico.



AULA MAGNA

14:40 – 17:40

Controversie in Epilettologia – età evolutiva

Coordinatori: *G. Capovilla (Mantova), A. Romeo (Milano)*

14:40

Stato Epilettico super-refrattario responsivo alla Ketamina, ad eziologia autoimmune

D. Caputo, F. Stoppa, R. Iorio, F. Vigeveno, L. Fusco (Roma)

14:55

Un peculiare caso di encefalopatia epilettica del primo anno di vita ad evoluzione favorevole

R. Solazzi, T. Lo Barco, E. Castino, E. Parrini, B. Dalla Bernardina, F. Darra (Verona, Firenze)

15:10

Convulsioni non febbrili nel lattante: mai dimenticare il magnesio

C. Zanus, P. Costa, M. Minute, F. Faletra, M. Carrozzi (Trieste)

15:25

Caso di FIRES in un bambino di 11 anni: le difficoltà del percorso diagnostico-terapeutico di un'enigmatica e devastante condizione e le implicazioni per la ricerca

R. Dilena, A. Giannini, C. Bana, A. Ariodante, S. Olivotto, F. Triulzi, P. Rampini, C. Zucca, M. Moggio, G. Comi, S. Ferrero, E. Aronica, S. Galbiati, R. Giorda, A. Cappellari (Milano, Bosisio Parini, Amsterdam - NL)

15:40

Crisi tipo spasmo ad esordio nel primo anno di vita con aspetti EEG atipici

R. Epifanio, A. Decio, N. Zanotta, R. Giorda, R. Borgatti, C. Zucca (Bosisio Parini)

15:55

Ritardo mentale e manifestazioni discinetiche/distoniche parossistiche di difficile inquadramento sindromico ed approccio terapeutico

E. Gardella, P. Uldall, M. Nikanorova, R.S. Møller, B. Jepsen (Dianalund - DK)

16:10

Epilessia parziale continua ed emiplegia alternante: descrizione di un caso

F. Ragona, B. Castellotti, B. Salis, E. Freri, L. Canafoglia, S. Magri, J.C. Di Francesco, S. Franceschetti, C. Gellera, T. Granata (Milano, Monza)

16:25

Crisi focali verso parosonnie in paziente con displasia corticale focale frontale destra

M.A.M. Lodi, L. Tassi, E. Rebessi, E. Parente, E. Micalizzi, A. Romeo (Milano)

16:40

Encefalopatia con epilessia, retinite pigmentosa, tetraparesi ed aspetto honeycombing della sostanza bianca

A. Nozzolillo, A. Coppola, P. Striano, G. Turchi, S. Troisi, S. Striano (Napoli, Genova)

16:55

Encefalite disimmune? Un caso in discussione

C. Galati, A.R. Isgrò, L.M.S. Scrofani, V. Biasone, D.L. Sgro, M. Spanò, A. Gagliano (Messina)

17:10

Evoluzione spontaneamente favorevole di un caso di encefalite autoimmune?

R. Monni, F. Beccaria, A. Montagnini, B. Frassine, F. Boscaini, G. Capovilla (Mantova)

17:25

Ceroidolipofuscinosi di tipo 2 (CLN-2): quali segni neurofisiologici precoci?

T. Messana, L. Marangio, A. Boni, G. Cenacchi, F. Santorelli, R. Faggioli, E. Fiumana, M. Maffei, M. Filippini, M. Santucci, G. Gobbi, A. Pini (Bologna, Pisa, Ferrara)

17:40 – 18:20

Discussione generale

18:20 – 18:30

Verifica dell'apprendimento con test ECM



Stato Epilettico super-refrattario responsivo alla Ketamina, ad eziologia autoimmune

D. Caputo¹, F. Stoppa², R. Iorio³, F. Vigevano¹, L. Fusco¹

¹U.O. Neurofisiopatologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

²Area Rossa, Dipartimento di Emergenza, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³Dipartimento di Neurologia, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Ragazza sana di 13 anni con febbre elevata e persistente per 6 giorni, presenta prima crisi convulsiva nel DEA di OPBG. Alla crisi segue disturbo di coscienza e stato confusionale. Ricovero in Area Rossa. Persistenza nelle successive 24 ore di ricovero, di crisi epilettiche focali anche a componente motoria, unilaterali a lato alterno subentranti fino ad uno stato epilettico (SE) a espressione EEG bi-temporale asincrona. Esami neuro-radiologici (TC e RMN encefalo) e accertamenti microbiologici e virologici su sangue e liquor, negativi. Tentativi terapeutici con Dintoina, Levetiracetam, Carbamazepina, Lacosamide, Gardenale, IGTV, inefficaci. Midazolam in infusione continua a medie e alte dosi e una duplice induzione di coma terapeutico con Propofol, danno risposta solo durante la loro somministrazione con ricomparsa dello SE a ogni sospensione dell'anestetico. In decima giornata dall'esordio terza induzione di coma terapeutico con anestetico differente, la Ketamina, risposta positiva e persistente per tutta la durata del trial (48 ore) e fino oltre 24 ore dalla sua sospensione. Nei giorni successivi vigile ma scarsamente contattabile, ricomparsa di isolate crisi alla frequenza di 3-4/die. Sebbene negativa la ricerca di autoanticorpi per encefalite limbica su liquor (AMPA 1 e 2, LGI1 e CASPR2, GMBAb, anti NMDAR), la positiva reazione immunoistochimica al neuropilo ippocampale di tratto del liquor e del siero della paziente, ne ha suggerito la etiologia autoimmune. Plasmaferesi e terapia steroidea ad alte dosi hanno determinato cessazione delle crisi, completa ripresa dello stato di coscienza e completo recupero della normalità neurologica.

Bibliografia:

1. *The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol.* Shorvon S., Ferlisi M. *Brain* 2011 Oct;134(Pt 10):2802-18
2. *Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASERO1).* Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, De Masi S, Biggeri A, Fabbro G, Bianchi R, Stoppa F, Fusco L, Pulitanò S, Battaglia D, Pettenazzo A, Sartori S, Biban P, Fontana E, Cesaroni E, Mora D, Costa P, Meleleo R, Vittorini R, Conio A, Wolfler A, Mastrangelo M, Mondardini MC, Franzoni E, McGreevy KS, Di Simone L, Pugi A, Mirabile L, Vigevano F, Guerrini R. *BMJ Open.* 2016 Jun 15;6(6):e011565.
3. *A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis.* F Graus, M J Titulaer, R Balu, S Benseler, C G Bien, T Cellucci, I Cortese, R C Dale, J M Gelfand, M Geschwind, C A Glaser, J Honnorat, R Höftberger, T Iizuka, S R Irani, E Lancaster, F Leypoldt, H Prüss, A R-Grant, M Reindl, M R Rosenfeld, K Rostásy, A Saiz, A Venkatesan, A Vincent, K-P Wandinger, P Waters, J Dalmau. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404.



Un peculiare caso di encefalopatia epilettica del primo anno di vita ad evoluzione favorevole

R. Solazzi¹, T. Lo Barco¹, E. Castino¹, E. Parrini², B. Dalla Bernardina³, F. Darra¹

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

²Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

³Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), AOUI, Verona

Bambina secondogenita di genitori non consanguinei. Non antecedenti familiari e personali di rilievo.

All'età di 8 mesi e mezzo esordiscono in veglia manifestazioni critiche isolate, non in serie, pluriquotidiane, caratterizzate da cedimento brusco del capo con fugace revulsione oculare. All'EEG viene descritta attività parossistica a tipo di PPO generalizzate in bouffées. La terapia con Valproato risulta inefficace.

La bambina giunge alla nostra osservazione all'età di 13 mesi. Il quadro elettroclinico appare peculiare: accanto a più frequenti crisi mioclono-atoniche, correlate a parossismi a tipo di PPO generalizzate, si registrano spasmi isolati ed episodi di breve arresto psicomotorio correlati a sequenze di attività alfa-like diffuse. L'EEG intercritico mostra attività parossistica a tipo di PPO diffuse in bouffées che divengono molto rapide in sonno. La valutazione neuromotoria evidenzia QG di 63. RM encefalo negativa. Nell'attesa di effettuare ricovero viene cambiata in chrono la formulazione del VPA.

Nel mese successivo l'evoluzione si rivela favorevole con scomparsa delle crisi e dell'attività parossistica all'EEG.

All'età di 30 mesi il quadro elettroclinico persiste nella norma e lo sviluppo appare migliorato (QG di 80).

L'analisi dei geni del "Pannello Encefalopatie Epilettiche" evidenzia una variante a significato incerto in eterozigosi del gene CACNA1H, ereditata dal padre.

L'intento è illustrare il peculiare quadro elettroclinico ad evoluzione favorevole della nostra paziente e discuterne l'inquadramento nosologico, alla luce anche dei dati della letteratura concernenti la possibile occorrenza di spasmi infantili isolati od in serie in forme di epilessia altre dalla sindrome di West^{1,2}.

Bibliografia

1. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, Oka E. "Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome". *Brain Dev.* 2001 Nov;23(7):473-81. Review.
2. Caraballo RH, Fortini S, Reyes G, Carpio Ruiz A, Sanchez Fuentes SV, Ramos B. "Epileptic spasms in clusters and associated syndromes other than West syndrome: A study of 48 patients." *Epilepsy Res.* 2016 Jul;123:29-35. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.03.006.

Convulsioni non febbrili nel lattante: mai dimenticare il magnesio

C. Zanusi¹, P. Costa¹, M. Minute², F. Faletra³, M. Carrozzi¹

¹IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria, Trieste

²IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Trieste

³IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Genetica Medica, Dipartimento di Pediatria, Trieste

L'ipomagnesemia primitiva con ipocalcemia secondaria è una malattia metabolica rara determinata da un'alterazione dell'assorbimento del magnesio a livello intestinale. Essa è dovuta a una mutazione a carico del recettore TRPM6. La condizione si presenta tipicamente in età neonatale con ipereccitabilità e crisi resistenti alla terapia antiepilettica. La diagnosi precoce e la rapida correzione del magnesio sono indispensabili per prevenire la morte e deficit neuroevolutivi a lungo termine.

Riportiamo il caso di una bambina di 5 mesi che, in pieno benessere, senza febbre, ha presentato due crisi epilettiche generalizzate a risoluzione spontanea ripetute nella stessa giornata. Il midazolam somministrato dopo il terzo episodio non ha evitato l'insorgenza di ulteriori episodi. L'obiettività neurologica e l'EEG intercritico erano normali. La TC e la RM encefalo eseguite in urgenza sono risultate normali. Contestualmente gli esami ematici hanno evidenziato una lieve ipocalcemia (7.4 mg/dl) e una grave ipomagnesemia (0.40 mg/dl) confermata in un secondo esame. La correzione dell'ipomagnesemia con supplementazione di magnesio solfato e.v. ha determinato l'immediato controllo della sintomatologia. L'analisi genetica ha evidenziato una mutazione nel gene TRPM6 confermando la diagnosi di ipomagnesemia familiare con ipocalcemia secondaria. Al follow-up, dopo 6 mesi, la bambina assume magnesio pidolato per os, non ha più presentato crisi e lo sviluppo psicomotorio è normale.

L'ipomagnesemia è una causa rara ma trattabile di crisi epilettiche e deve essere sempre sospettata in caso di crisi epilettiche non febbrili nei primi mesi di vita, anche dopo l'epoca neonatale, in particolare se queste non rispondono al trattamento antiepilettico.

Bibliografia

1. Schlingmann KP, Weber S., Peters M et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nature Genetics* 2002; 31, 166 - 170
2. Kekatpure MV, Gaur S, Dash GK, Kannan S. TRPM6 mutation: A novel cause of "reversible" infantile epileptic encephalopathy. *Neurol India* 2016; 64(5):1037-8
3. Patel S, Rayanagoudar G, Gelding S. Familial hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia. *BMJ Case Rep* 2016



Caso di FIRES in un bambino di 11 anni: le difficoltà del percorso diagnostico-terapeutico di un'enigmatica e devastante condizione e le implicazioni per la ricerca

R. Dilena¹, A. Giannini², C. Bana¹, A. Ariodante¹, S. Olivotto³, F. Triulzi⁴, P. Rampini⁵, C. Zucca⁶, M. Moggi⁷, G. Comi⁸, S. Ferrero⁹, E. Aronica¹⁰, S. Galbiati¹¹, R. Giorda¹², A. Cappellari¹

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Servizio di Epilettologia e Neurofisiopatologia Neonatale e Pediatrica, Milano

²Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Terapia Intensiva pediatrica, Milano

³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Milano

⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Neuroradiologia, Milano

⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di Neurochirurgia, Milano

⁶Istituto E. Medea La Nostra Famiglia, Servizio di Neurofisiopatologia/Epilettologia, Bosisio Parini

⁷Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOD di Malattie Neuromuscolari, Milano

⁸Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOC di Neurologia, Milano

⁹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOC di Anatomia Patologica, Milano

¹⁰Academisch Medisch Centrum, (Neuro) Pathology, Amsterdam (NL)

¹¹Istituto E. Medea, Unità di Neuriabilitazione 3, Bosisio Parini

¹²Istituto E. Medea, Laboratorio di Biologia Molecolare, Bosisio Parini

Un bambino di 10 anni dopo febbre sviluppa crisi elettrocliniche multifocali subcontinue. Dopo inefficacia di benzodiazepine e fenitoina lo stato epilettico viene interrotto dal tiopentone con induzione di burst-suppression. La RM encefalo non mostra alterazioni rilevanti, il liquor lieve iperproteino-rachia, si inizia aciclovir. Gli estesi accertamenti eseguiti alla ricerca di cause infettive, infiammatorie, metaboliche risultano non dirimenti. Ai tentativi di riduzione della sedazione ricompare lo stato. Molteplici antiepilettici, la terapia steroidea, le immunoglobuline risultano inefficaci. Ai controlli RM compaiono iperintensità cortico-sottocorticali e poi atrofia. Per i problemi sistemici indotti dal tiopentone si prova ketamina, con iniziale efficacia, ma con successiva ripresa dello stato, per cui si passa a propofol. Si effettua dieta chetogenica per tre settimane (chetoni in range) in assenza di beneficio e con aumento degli enzimi pancreatici, che viene sospesa. A 2 mesi si osserva lieve trend in riduzione delle crisi. Si decide di svezzare il paziente dalla sedazione, proseguendo con fenobarbitale, topiramato, lacosamide con recidiva di crisi in numero elevato, che nel corso delle settimane lentamente si riducono. Le indagini per patologia mitocondriale (gene POLG/biopsia muscolare) risultano negative. La biopsia cerebrale evidenzia gliosi e attivazione microgliale, in assenza di reperti infettivi o infiammatori specifici. Un pannello NGS con 47 geni associati a epilessie non evidenzia variazioni patogenetiche. A distanza di 9 mesi dall'esordio il paziente presenta epilessia farmacoresistente, disabilità intellettiva e motoria.

Si porta alla discussione la necessità di studi multicentrici per ricercare la causa tuttora sconosciuta delle FIRES e la definizione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso.

Bibliografia

1. *Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, Kluger G, van Baalen A. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? Epilepsia. 2011 Oct;52 Suppl 8:28-30*



Crisi tipo spasmo ad esordio nel primo anno di vita con aspetti EEG atipici

R. Epifanio¹, A. Decio², N. Zanotta¹, R. Giorda³, R. Borgatti², C. Zucca¹

¹IRCCS E. Medea, neurofisiopatologia, Bosisio Parini

²IRCCS E. Medea, UO NR1, Bosisio Parini

³IRCCS E. Medea, laboratorio di biologia molecolare, Bosisio Parini

Presentiamo il caso clinico di un bambino di 8 mesi con anamnesi familiare negativa, nato da parto eutocico; diabete materno in gravidanza trattato con terapia insulinica. Sviluppo psicomotorio regolare. Dai 7 mesi e mezzo comparsa di episodi pluriquotidiani caratterizzati da deviazione degli occhi in alto a sinistra e minimo cedimento del capo, in cluster, senza particolari incidenze circadiane, ad andamento ingravescente. Non modificazioni dello sviluppo e comportamentali, sonno regolare. L'EEG polisonnografico ha dimostrato anomalie epilettiformi multifocali con una lieve prevalenza temporale e posteriore a sinistra, a fronte di una buona organizzazione dell'attività di fondo in veglia e sonno. Registrati fenomeni elettroclinici. RM encefalo, dosaggio amminoacidi sanguigni e urinari e acidi organici urinari, NGS per le epilessie criptogeniche(1), valutazioni oculistiche e ORL, Griffiths. Trattato con LEV e alla notizia della negatività della RM encefalo associata B6, senza evidente efficacia. Il controllo EEG in sonno a distanza di 15 giorni dal primo ha dimostrato un incremento delle anomalie epilettiformi sul tracciato in particolare in addormentamento con persistenza di una buona attività di fondo e uno sviluppo psicomotorio ed esame neurologico sempre nella norma. Registrato un nuovo grappolo di crisi tipo spasmo senza il tipico correlato poligrafico (2) e senza pattern EEG ipsaritmico. Evidenza di crisi anche con semeiologia differente. Iniziata terapia cortisonica.

Portiamo in discussione il caso per le peculiarità dei dati EEG finora raccolti, la scarsa concordanza tra aspetti clinici e semeiologia delle crisi e per un'analisi del percorso diagnostico-terapeutico più idoneo.

Bibliografia

1. Gokben et al., *Targeted next generation sequencing: the diagnostic value in early-onset epileptic encephalopathy*, *Acta Neurol Belg* 2016 oct 12
2. Vigeveno, Fusco, Pachatz, *Neurophysiology of spasms*, *Brain Dev* 2001 Nov 23(7):467-72



Ritardo mentale e manifestazioni discinetiche/distoniche parossistiche di difficile inquadramento sindromico ed approccio terapeutico

E. Gardella, P. Uldall, M. Nikanorova, R.S. Møller, B. Jepsen

Danish Epilepsy Centre, University of Southern Denmark, Dianalund (DK)

Descriviamo il caso di un ragazzo di 10 anni con familiarità per convulsioni febbrili nel ramo materno (paternità ignota), affetto da ritardo mentale lieve/moderato. La restante anamnesi personale risulta priva di rilievo fino ai 6 mesi di vita, quando insorgono episodi pluriquotidiani (20-100/die) di durata variabile (ca. 10 secondi-5 minuti), caratterizzati da arresto psicomotorio senza o con fugace perdita di contatto, discreti automatismi oroalimentari e prolungati movimenti discinetici / coreoatetoidi degli arti superiori. Spesso gli episodi esordiscono con lieve deviazione di capo ed occhi a sinistra e lieve distonia agli arti di sinistra. Se il paziente è in ortostatismo durante l'episodio, cade a terra rigido.

L'EEG intercritico normale tranne che per la presenza di una attività theta ritmica nelle regioni del vertice fino all'età di 8 anni; successivamente sono comparse rare anomalie epilettiformi multifocali. L'EEG durante gli episodi mostra una accentuazione della attività ritmica a 5,5-7 Hz al vertice con diffusione alle regioni centrali di destra.

Gli episodi rimangono grossolanamente invariati in semeiologia, durata e frequenza nel corso degli anni, nonostante gli svariati tentativi terapeutici (Acido valproico, carbamazepina, clobazam, levetiracetam, lamotrigina, zonisamide, dieta chetogena, piridoxin piridoxal-fosfato, triptofano, fluoxetina).

Le indagini genetiche e metaboliche sono risultate negative e l'analisi del LCR è priva di note patologiche. RMN cerebrale e PET cerebrale sono refertate nella norma.

Descriviamo il caso di un ragazzo con lieve ritardo mentale e manifestazioni discinetiche/distoniche parossistiche di difficile inquadramento sindromico ed approccio terapeutico.



Epilessia parziale continua ed emiplegia alternante: descrizione di un caso

F. Ragona¹, B. Castellotti², B. Salis¹, E. Freri¹, L. Canafoglia³, S. Magri², J.C. Di Francesco⁴, S. Franceschetti³, C. Gellera², T. Granata¹

¹Dipartimento Neuroscienze Pediatriche, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, Milano

²SOSD Genetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, U.O. Patologia Clinica, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico C. Besta, Milano

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

⁴Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

La emiplegia alternante (EA) è una rara malattia dell'infanzia caratterizzata da episodi parossistici e sintomi neurologici stabili, associata a mutazioni del gene ATP1A3 nell'85% dei casi¹.

L'epilessia parziale continua (EPC) è una sindrome epilettica caratterizzata da clonie continue coinvolgenti una parte del corpo, di durata variabile che possono persistere nel sonno.

Presentiamo il caso di una paziente di 5 anni, che presenta l'associazione di EA ed EPC.

La bambina ha presentato un ritardo psicomotorio evidente dai primi mesi di vita e dai 4 mesi di età, due tipi di manifestazioni parossistiche:

- 1) episodi quotidiani e prolungati di non responsività ed ipotonia, associate a movimenti oculari anomali, nistagmo, scialorrea, emi- o tetraplegia, a risoluzione con il sonno, di documentata natura non epilettica.
- 2) episodi caratterizzati da clonie ritmiche di una parte del corpo, della durata di minuti o ore, persistenti nel sonno – a carico di differenti parti corporee nei diversi attacchi, compatibili con epilessia parziale continua.

La evoluzione si è caratterizzata per la comparsa di distonia, e persistenza della sintomatologia parossistica descritta.

Il trattamento con flunarizina ha determinato riduzione della durata e della intensità degli attacchi plegici.

I farmaci antiepilettici sono stati solo transitoriamente efficaci. I tracciati EEG hanno documentato un progressivo impoverimento dell'attività di fondo e la comparsa di anomalie epilettiformi bilaterali asincrone prevalenti nelle regioni fronto-centrali.

Le numerose indagini eseguite (RM encefalo, potenziali evocati, neurotrasmettitori liquorali e screening metabolico) sono risultate negative. Cariotipo, arrayCGH e l'analisi molecolare di SCL2A1, POLG1 e di ATP1A3 sono risultate normali.

Bibliografia

1. Panagiotakaki E et al.; *Clinical profile of patients with ATP1A3 mutations in Alternating Hemiplegia of Childhood—a study of 155 patients. Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:123-135.
2. Kravljana R et al.; *Etiology, clinical features and outcome of epilepsy partialis continua in cohort of 51 children. Epilepsy Research* 2013, Volume 104, Issues 1–2, March, Pages 112–117.
3. Panagiotakaki E et al.; *Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. Brain* 2010; 133:3598–3610.



Crisi focali verso parossonie in paziente con displasia corticale focale frontale destra

M.A.M. Lodi¹, L. Tassi², E. Rebessi¹, E. Parente¹, E. Micalizzi¹, A. Romeo¹

¹U.O.C. Neurologia Pediatrica e Centro Regionale per l'epilessia, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

²Centro Chirurgia Epilessia C.Munari, Ospedale Niguarda, Milano

Presentiamo il caso di un bambino di 4 aa, senza antecedenti medici personali, sviluppo psicomotorio normale, con esordio acuto di manifestazioni parossistiche in veglia e sonno, successivamente prevalenti in sonno, la cui interpretazione sembra difficile necessitando di una diagnosi differenziale tra crisi focali ed arousal parossistici.

Secondogenito di germano affetto da sindrome di Jacob (46 xyy) con gentilizio noto per epilessia, ha eseguito VIDEO-EEG di lunga durata, in sonno ed in veglia, che hanno documentato la presenza di pattern stereotipati in sonno NREM a partenza dalle regioni frontali, di non univoca interpretazione. Dal punto di vista clinico il bambino si sveglia, presenta alcuni movimenti di basculamento del bacino e talora automatismi gestuali variabili. Si riaddormenta subito dopo e il mattino successivo non ricorda nulla. In intercritico soprattutto in sonno, sono presenti anomalie puntute in regione frontale destra. Negli episodi si nota la presenza di una scarica ritmica, variabile in ampiezza ed in frequenza, anteriore e bilaterale e sul vertice.

Le indagini neuroradiologiche hanno documentato la presenza di una lesione displastica nel solco F2-F3 medio di destra.

La terapia con carbamazepina a basse dosi ha parzialmente controllato la frequenza degli episodi.

Il caso viene presentato per discutere il pattern elettroclinico, la sua contestualizzazione sindromica a fronte di un quadro malformativo noto e di una possibile condizione genetica sottostante.

Inoltre la presenza di una lesione malformativa pone un quesito di possibilità di trattamento chirurgico.



Encefalopatia con epilessia, retinite pigmentosa, tetraparesi ed aspetto honeycombing della sostanza bianca

A. Nozzolillo¹, A. Coppola¹, P. Striano², G. Turchi¹, S. Troisi¹, S. Striano¹

¹Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche AOU Federico II Napoli

²Laboratorio di Neurogenetica, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

Riportiamo il caso di un giovane di 19 anni, unicogenito, nato da genitori non consanguinei, gravidanza normodecorsa, taglio cesareo, pn 2.58 kg, Apgar 8/9, distress respiratorio, tremore generalizzato. In seconda giornata episodi critici tipo assenze miocloniche, crisi atoniche, talora spasmi diffusi. Nel corso degli anni, persistenza delle crisi con scarsa risposta a diversi tentativi terapeutici: CBZ, TPM, FLB, LTG, ZNS, VGA, PB. Attualmente presenta crisi miocloniche, soprattutto al risveglio o all'addormentamento, a cadenza quotidiana/pluriquotidiana, di breve durata (anche fulminee od impercettibili), talvolta in brevi clusters, ed effettua terapia continuativa con Mg VPA e LEV. Esame clinico: microcrania, cute marmorata, tetraparesi spastica con artrogriposi, scoliosi, cecità da retinite pigmentosa, ritardo cognitivo severo, rowing oculare, criptorchidismo, micropene, mai acquisite capacità deambulatoria e loquela. EEG attuale: focus epilettogeni plurifocali attivati dai cali di vigilanza. RMN Encefalo: aspetto honeycombing della sostanza bianca profonda soprattutto in sede periventricolare. Spettroscopia: lieve decremento dei valori di NAA/Cr in regione nucleo-capsulare destra e lieve incremento del rapporto Cho/Cr a livello della sostanza bianca del centro semiovale di destra. Cariotipo: 46, XY. Screening metabolico: lieve incremento della lattacidemia, discreto incremento di alcuni acidi dicarbossilici. Esame delle urine con determinazione valori di NAA: 911.02 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ di Cr (v.n. 0.1-1.2). Analisi molecolare per la ricerca di mutazioni sul locus 17pter-p13 per il gene ASPA: falsa positività per omozigosi C914A sull'esone 6. Biopsia cutanea per analisi della sequenza del gene NOTCH3: assenza di mutazioni.

Proponiamo la discussione del caso data la peculiarità del quadro clinico-neuroradiologico ed i risultati delle indagini molecolari eseguite.

Bibliografia

1. Pradhan S, Goyal G. Teaching NeuroImages: honeycomb appearance of the brain in a patient with Canavan disease. *Neurology* 2011 Mar 29;76(13):e68. doi: 10.1212/WNL.0b013e318212a887.
2. Cleves C, Friedman NR, Rothner AD, Hussain MS. Genetically confirmed CADASIL in a pediatric patient. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):e1603-7. doi: 10.1542/peds.2010-0714. Epub 2010 Nov 15.
3. Zano S, Malik R, Szucs S, Matalon R, Viola RE. Modification of aspartoacylase for potential use in enzyme replacement therapy for the treatment of Canavan disease. *Mol Genet Metab*. 2011. Feb;102(2):176-80. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.10.012. Epub 2010 Oct 30.



Encefalite disimmune? Un caso in discussione

C. Galati, A.R. Isgrò, L.M.S. Scrofani, V. Biasone, D.L. Sgro, M. Spanò, A. Gagliano

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Bambina di 18 mesi con pregressa sofferenza perineonatale. A 5 mesi (dopo vaccinazione), in apiressia, stato di male convulsivo cui seguiva ricovero in TIN, avvio di terapia con Fenobarbitale; RMN encefalo (nella norma). Per persistenza degli episodi critici parziali con secondaria generalizzazione, a cadenza mensile, si avviava Valproato, sostituito, per scarsa efficacia, con Topiramato. Raggiunto parziale controllo critico, si sospendeva Fenobarbitale per favorire acquisizione delle competenze psicomotorie ritardate. Nell'Agosto 2016 sospensione del Topiramato, per scarso accrescimento; seguiva, in apiressia, stato di male convulsivo con arresto cardio-respiratorio, ricovero in TIN, intubazione. Riavviata terapia anticomiziale con Levetiracetam con parziale controllo delle crisi. Trasferita presso la nostra UOC, la bambina presentava regressione delle competenze psicomotorie e persistenza sintomatologia critica. Eseguiva: RMN encefalo in 15° giornata di degenza (iperintensità della sostanza bianca paratrigonale bilaterale parziale coinvolgimento del tapetum), alla 35° giornata spettro-RMN (riduzione del picco di NAA con incremento dei picchi di Cho e Cr.), Puntura lombare (bassa positività per anticorpi anti GAD IgG), PEV (aumento della latenza a sx), ricerche metaboliche (nella norma, tranne Ac Lattico ematico 35mg/ml), EEG (attività lenta diffusa scarsamente reagente all'apertura e chiusura degli occhi). Terapia: prosecuzione Levetiracetam con aggiunta, per sospetto distonie iatrogena, di Fenobarbitale, con parziale controllo della sintomatologia critica di tipo pseudo assenza; avviato Soldesam con scarso beneficio, seguito da ciclo immunoglobuline.

Dopo un mese dalla dimissione lento miglioramento delle condizioni generali, riduzione delle pseudoassenze ed anomalie diffuse di tipo pseudoperiodico all'EEG

Bibliografia

1. *Specchio N1, Fusco L, Claps D, Vigevano F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. Brain Dev. 2010 Jan;32(1):51-6. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.017. Epub 2009 Oct 21.*
2. *Tohid H1. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody positive neurological syndromes. Neurosciences (Riyadh). 2016 Jul;21(3):215-22. doi: 10.17712/nsj.2016.3.20150596.*
3. *Bolszak M1, Anttonen AK, Komulainen T, Hinttala R, Pakanen S, Sormunen R, Herva R, Lehesjoki AE, Majamaa K, Rantala H, Uusimaa J. Digenic mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy Epilepsy Res. 2009 Aug;85(2-3):300-4. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.004. Epub 2009 Apr 9.*



Evoluzione spontaneamente favorevole di un caso di encefalite autoimmune?

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

NPI-Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

La paziente è giunta alla nostra osservazione inviata dal PS pediatrico in merito ad episodio critico occorso a domicilio. All'esame obiettivo neurologico la paziente risulta rallentata, disartrica, presenta emianopsia sinistra, deficit stenico arto superiore sinistro e atteggiamento distonico dello stesso, ipoestesia emilato sinistro (prevalente all' arto superiore), lamenta cefalea ed è presente modesto rialzo termico (37,3°C). Il tracciato EEG mostra un marcato rallentamento emisferico destro. La RM encefalo effettuata in regime di urgenza refertata negativa. La rachicentesi non evidenzia infezioni da virus neurotropi. In seconda giornata l' EEG documenta crisi focali subentranti, apparentemente infracliniche, di breve durata, a partenza frontale destra. La somministrazione di midazolam e fenitoina e.v. interrompono le crisi. Si porta alla discussione il decorso clinico caratterizzato da restitutio ad integrum del quadro neurologico, normalità EEG, libertà da crisi a fronte di quadro RM di sclerosi temporale mesiale destro, presenza di sintesi intratecale di Immunoglobuline, negatività anticorpi encefaliti autoimmuni e deficit della memoria di lavoro.



Ceroidolipofusinosi di tipo 2 (CLN-2): quali segni neurofisiologici precoci ?

T. Messana¹, L. Marangio¹, A. Boni¹, G. Cenacchi², F. Santorelli³, R. Faggioli⁴, E. Fiumana⁴, M. Maffei⁵, M. Filippini¹, M. Santucci¹, G. Gobbi¹, A. Pini¹

¹UOC di Neuropsichiatria Infantile – IRCCS “Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna”, Ospedale Bellaria, Bologna

²Dipartimento Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³Dipartimento di Scienze dello Sviluppo, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa

⁴Dipartimento di pediatria, Università di Ferrara

⁵Dipartimento di Neuroradiologia, – IRCCS “Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna”, Ospedale Bellaria, Bologna

Descriviamo un caso di CLN-2, per il quale il riscontro EEG di una risposta fotoparossistica alle basse frequenze ha indirizzato la diagnosi.

Maschio 6 anni, familiarità per epilessia (nonno materno). Anamnesi pre e perinatale non contributiva. SPM: ritardo del linguaggio. A 3 anni e 2/12 esordio crisi con deviazione di capo e sguardo verso destra, disturbo del contatto, perdita posturale seguita da scosse agli arti, durata 2-3 minuti, risoluzione spontanea. Dopo pochi mesi crisi con alterazione del contatto, sguardo fisso e cianosi labiale, di 1-2 minuti a frequenza plurisettimanale. L'EEG intercritico all'esordio mostrava anomalie parossistiche C-T-P bilaterali, maggiori a destra (SLI: non eseguita). A 2 mesi dall'esordio l'EEG mostrava risposta fotoparossistica a 15 Hz. RM encefalo: negativa. VPA e CZP controllo crisi per circa 8 mesi. A 4 anni e 2/12, in corso di febbre, comparsa di instabilità della marcia lentamente progressiva. A quell'epoca la RM encefalo evidenziava marcata atrofia corticale e sottocorticale. Esami metabolici: nella norma.

A 4 anni 3/12 mesi, la nostra prima osservazione mostrava all'EON ulteriore deterioramento motorio e dell'eloquio. EEG: anomalie epilettiformi nelle derivazioni posteriori bilaterali con risposta fotoparossistica alle basse frequenze. Biopsia cutanea: inclusi vacuolari di lipidi complessi.

Analisi sul gene CLN-2: varianti in eterozigosi composta c.509-1G>C e c.972_976delCTATGGAG nel gene CLN2.

Il bambino attualmente ha 6 anni ed è in terapia con una forma ricombinante umana dell'enzima TPP1.

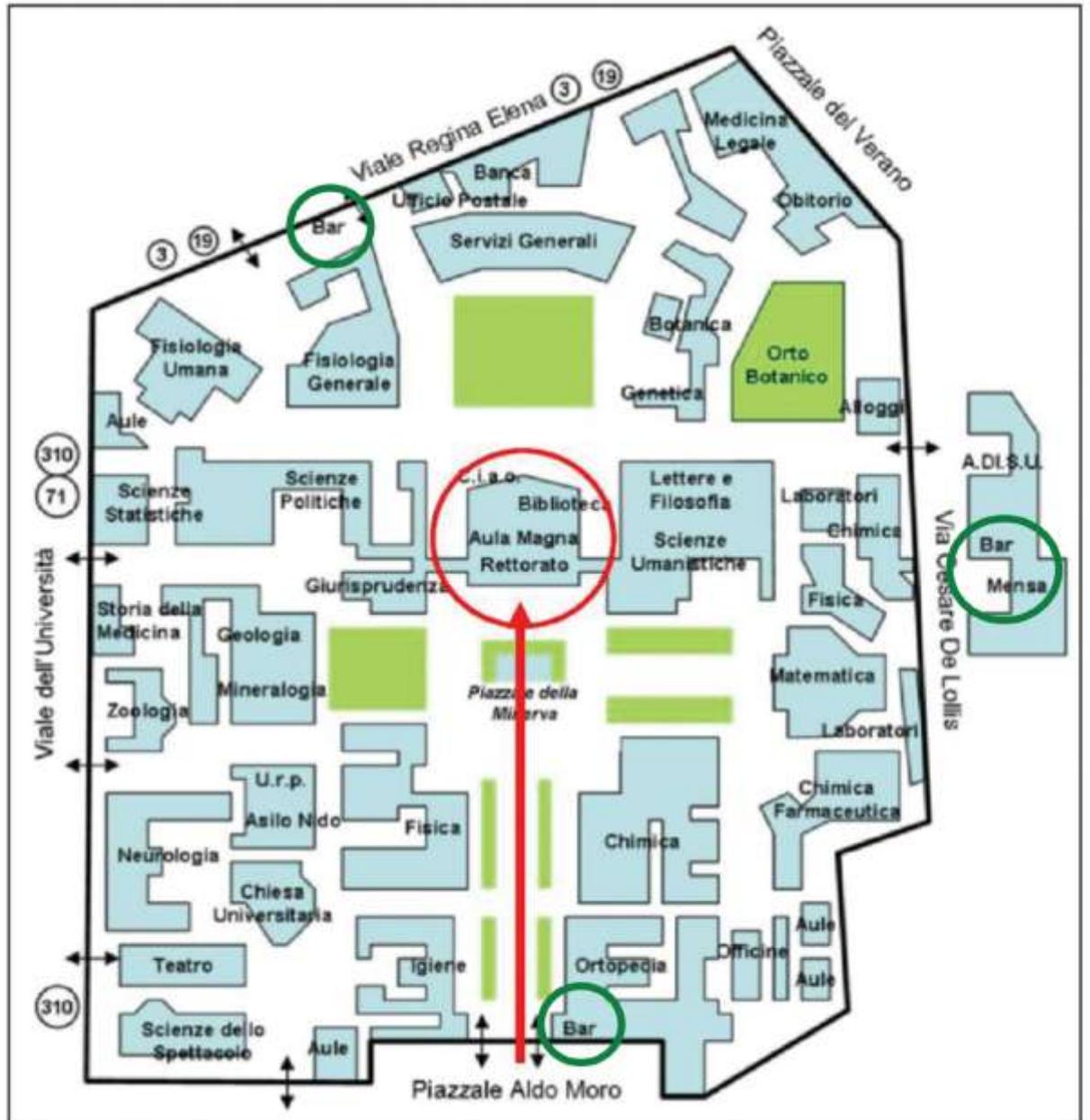
Alla luce delle terapie disponibili all'orizzonte, riteniamo interessante presentare questo caso per sottolineare il ruolo della risposta fotoparossistica alla SLI quale segno neurofisiologico precoce nella CLN2.

Bibliografia

1. Albert DV, et al. Unique Characteristics of the Photoparoxysmal Response in Patients With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2: Can EEG Be a Biomarker? *J Child Neurol.* 2016 Nov;31(13):1475-1482.
2. Fietz M, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016 Sep;119(1-2):160-7.
3. Katz ML1, et al. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a canine model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). *J Neurosci Res.* 2014 Nov;92(11):1591-8.



Policentrico



Con il contributo non condizionato di

B:OMARIN

BioMarin Europe Ltd.


ecupharma



SANDOZ A Novartis
Division

