



Aggiornamenti in epilettologia 2008

Atti del 31° Congresso Nazionale
Venezia, 4 - 7 giugno 2008

Proceedings of the 31th National Congress
Venezia, 4 - 7 June 2008

138

Lega Italiana contro l'Epilessia*

Responsabile

Ettore Beghi

Direttore editoriale

Maria Paola Canevini

Comitato editoriale

Francesca Beccaria
Antonio Gambardella
Oriano Mecarelli
Dario Pruna
Guido Rubboli
Laura Tassi

Via A. Di Rudinì 8

20142 Milano

Tel. 02/81844201

Fax 02/250323159

E-mail: maria.canevini@ao-sanpaolo.it

Editore

Medical Communications S.r.l.

Via Angrogna 5, 10139 Torino

Tel. 011/7718150 - Fax 011/7718183

E-mail: mc@medicalcom.info

Coordinamento editoriale

Cristina Bono

Medical Communications S.r.l.

E-mail: c.bono@medicalcom.info

Lega Italiana contro l'Epilessia

Maggio 2009 - n. 138

Autorizzazione del tribunale di Milano

n°196 dell'1-5-73



Indice

PRESENTAZIONE

11

EPILESSIA E SISTEMA IMMUNITARIO

Comunicazioni orali

Encefaliti limbiche
Limbic encephalitis
F. Dainese

15

Poster

Encefalite di Rasmussen: due casi trattati con associazione di immunoglobuline e corticosteroidi a lungo termine
Rasmussen encephalitis: two cases treated with combination of immunoglobulin and corticosteroid for long period
Y. Sugawara, S. Romanello, M.G. Baglietto, R. Gaggero

19

I complessi lenti bifasici (CLB) come possibile marker bioelettrico di processi acuti strutturali del parenchima cerebrale: osservazione di quattro casi con esordio con crisi epilettiche
Are Slow Biphasic Waves (SBW) a possible bioelectrical marker of acute structural cerebral events? Report of four cases with acute symptomatic seizures at the onset
D. Grioni, M. Contri, G. Kullmann

23

Crisi epilettiche seguite da intensa agitazione psicomotoria in corso di encefalite paraneoplastica associata a teratoma ovarico: descrizione di un caso
Epileptic seizures followed by severe psychomotor agitation during paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma: a case report
E. Le Piane, A. Latella, D. Branca, F. Vazzana, U. Aguglia

25

Implicazioni diagnostiche e terapeutiche delle encefaliti limbiche: descrizione di 12 casi con un lungo follow-up
Diagnostic and therapeutic implications of limbic encephalitis: description of 12 cases with a long follow-up
E. Rosati, S. Matà, E. Bizzoco, I. Naldi, B. Cruciatti, S. Paladini, F. Bisulli, G. Mazzi, P. Tinuper, G.C. Muscas

29

Tireopatie autoimmuni ed epilessia: uno studio osservazionale
Autoimmune thyroiditis and epilepsy: an observational study
S. Pro, A. Zarabla, S. Dispenza, F. Randi, P. Pulitano, O. Mecarelli

33

Stato di male frontale a tipo "assenza" come sintomo di esordio nella encefalopatia di Hashimoto
Absence status epilepticus as first manifestation of Hashimoto's encephalopathy
G. Monti, M. Pugnaghi, M. Tondelli, A. Ariatti, P. Nichelli, S. Meletti

35

Autoimmunità e iperomocisteinemia: un ruolo sinergico nell'epilettogenesi dell'età evolutiva?
Autoimmunity and hyperhomocysteinemia: a synergic role in epileptogenesis of childhood?
M. Spanò, G. Di Rosa, D.L. Sgro, D. Campolo, M. Macrì, V. Cigala, C. Olivito, G. Proto, A. Saporoso, G. Tortorella

39

Evoluzione a lungo termine di un caso di sindrome di Landau-Kleffner (LKS)
Long-term evolution in a case of the Landau-Kleffner syndrome
V. Colamaria

41

Lesioni cortico-sottocorticali a livello temporo-polare, temporo-mesiale e temporo-insulare si associano a crisi epilettiche in pazienti con sclerosi multipla <i>Cortical-subcortical lesions near the temporal pole, the temporal horn of lateral ventricle and the insular cortex are associated with epileptic seizures in patients with multiple sclerosis</i> R. Rizzi, G. Zuccoli, L. Motti, M. Bondavalli, N. Marcello	43
Disturbo cognitivo, alterazioni dell'umore e crisi parziali in soggetto con isoelettrofocusing compatibile con produzione intratecale di immunoglobuline e RM encefalo negativa <i>Cognitive deterioration, mood disorder, and focal seizures in paediatric patient with antibodies production within central nervous system and normal brain MRI</i> S. Gambarà, A. Perini, A. Tiberti, L. Giordano	47
Manifestazioni parossistiche non epilettiche correlate ad infezioni da streptococco beta emolitico di gruppo A <i>Non epileptic paroxysmal manifestations associated with streptococcal infections</i> R. Epifanio, N. Zanozza, S. Borini, M. Molteni, C. Zucca	49
Epilessia e anti-GAD nei pazienti con DMT1: esiste un link? <i>Epilepsy and anti-GAD in T1DM: looking for a link</i> M.M. Mancardi, A. Giannattasio, P. Striano, G. Prato, N. Minuto, M.G. Baglietto, R. Gaggero, E. Veneselli, G. D'Annunzio	51
Epilessia "infiammatoria" cronica: un caso di difficile inquadramento sindromico <i>Chronic inflammatory epilepsy: a case of difficult diagnosis</i> S. Cappanera, N. Zamponi, E. Cesaroni, L. Porfiri, T. Granata	55
Malattia infiammatoria cronica del SNC e stati di male ricorrenti: un caso di difficile inquadramento <i>Chronic inflammatory disease of CNS and recurrent convulsive status: a case difficult to describe</i> M.S. Vari, M.M. Mancardi, M.G. Baglietto, R. Gaggero, G. Prato, E. Veneselli, M.G. Marazzi	57
Encefalite limbica paraneoplastica in donna con teratoma ovarico: un caso clinico <i>Paraneoplastic Limbic Encephalitis in a woman with ovarian teratoma: a case report</i> E. Fallica, V.C. Monetti, E. Antiga, E. Cesnik, V. Govoni, G. De Santis, M.R. Tola	59
TEMA LIBERO	
Comunicazioni orali	
Predizione di crisi epilettiche da EEG di pazienti affetti da epilessia del lobo frontale <i>Epileptic seizure prediction for patients affected by frontal lobe epilepsy</i> U. Aguglia, N. Mammone, F. La Foresta, A. Latella, E. Le Piane, F. C. Morabito	63
Mapping dell'entropia per la localizzazione dell'attività epilettiforme <i>Entropy mapping for epileptiform activity localization</i> A. Latella, N. Mammone, U. Aguglia, F. La Foresta, E. Le Piane, F.C. Morabito	67
Stato di male epilettico: quando la valutazione neurologica urgente è davvero tale. Presentazione, caratteristiche EEG ed outcome di pazienti valutati in ambiente ospedaliero <i>Status epilepticus: a neurological emergency. Clinical picture, EEG and outcome in a series of in-hospital patients</i> L. Cecotti, G. Pauletto, S. Vergine, D. Coccolo, L. Lazzarino De Lorenzo, G.L. Gigli, P. Bergonzi	69
La Sindrome di Lennox-Gastaut dopo i 40 anni: caratteristiche cliniche ed EEGrafiche <i>Lennox-Gastaut Syndrome in patients older than 40: clinical and EEG features</i> E. Ferlazzo, M. Bureau, T. Calarese, D. Viallat, C. Dravet, D. Broglin, P. Bramanti, P. Di Bella, P. Genton	73
ESES: report di 4 casi trattati con levetiracetam <i>ESES: 4 cases treated with levetiracetam</i> E. Ravagnan, F. Dainese, G. Montesanto, F. Paladin	77
Risultati della chirurgia dell'epilessia in pazienti selezionati con protocollo diagnostico non invasivo. L'esperienza del centro epilessia di Siena <i>Results of epilepsy surgery in patients selected with non invasive diagnostic work up. The experience of epilepsy centre of Siena</i> G. Vatti, A. Mariottini, B. Pucci, D. Marino, E. Santarnecchi, A. Bernardi, R. Rocchi, S. Francione, M. Cossu	79

Follow-up cognitivo postchirurgico a 5 anni in 100 pazienti con epilessia temporale: interazione con l'outcome clinico <i>Long-term cognitive and clinical outcome in 100 temporal epileptic surgical patients</i> P. Scarpa, G. Zanardi, S. Francione, R. Mai, L. Tassi, G. Lo Russo, G. Bottini	83
Profilo neuropsicologico di pazienti con epilessia frontale notturna farmaco-resistente <i>Neuropsychological profile of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy patients</i> B. Cascardo, P. Scarpa, L. Nobili, G. Zanardi, G. Lo Russo, G. Bottini	87
Variabilità clinica, in particolare riguardo all'epilessia, in pazienti affetti da Sindrome di Angelman con differenti anomalie genetiche nella regione 15q11-q13 <i>The clinical Angelman Syndrome phenotype spectrum, with particular attention to the epilepsy, in patients with different genetic abnormalities at the 15q11-q13 region</i> A. Arbizzani, M.C. Scaduto, A. Posar, G. Barcia, S. Sangiorgi, M. Santucci	89
Epilessia ed anomalie epilettiformi EEG in una casistica di pazienti affette da Sindrome di Rett <i>Epilepsy and EEG abnormalities in a series of patients affected by Rett Syndrome</i> G. Barcia, G.G. Salerno, S. Sangiorgi, A. Posar, M.C. Scaduto, G. Ambrosetto, A. Arbizzani, M. Santucci	93
Sindrome di West criptogenetica: evoluzione cognitiva e studio neurofisiologico in 28 pazienti seguiti dall'esordio <i>Cryptogenetic West Syndrome: cognitive outcome and neurophysiologic study in 28 patients followed from the onset</i> F. Ragona, M. Morbi, S. Binelli, I. De Giorgi, L. Obino, E. Freri, F. Panzica, S. Franceschetti, T. Granata	97
Steroidi nel trattamento delle epilessie in età pediatrica: studio di efficacia in 41 pazienti con crisi farmaco-resistenti <i>Steroid treatment in childhood drug-resistant epilepsy: a retrospective study in 41 patients</i> L. Obino, E. Freri, F. Ragona, I. De Giorgi, T. Granata	101
Outcome dopo stimolazione vagale in soggetti con crisi di caduta e ritardo mentale <i>Outcome after vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and mental retardation</i> N. Zamponi, E. Cesaroni, A. Paggi, A. Ortenzi, F. Rychlicki, M. Scerrati	105
Utilizzo dell'implantabile loop recorder in epilettologia <i>Utility of implantable loop recorder in epileptology</i> E. Montalenti, M. Jorfida, R. Colonna, F. Bert, P. Benna	109
Farmacoresistenza e sclerosi ippocampale in un modello di epilessia del lobo temporale: evidenze a favore di una relazione con la lesione dell'area CA3 <i>Pharmacoresistance and hippocampal sclerosis in a model of temporal lobe epilepsy: evidence for a relationship with lesion of the CA3 region</i> D. Longo, E. Baldelli, L. Manca, G. Gatti, E. Perucca, M. Avoli, G. Biagini	113
Epilessia parziale familiare con sintomi uditivi associata ad anomalie generalizzate <i>Familial epilepsy with auditory features associated with generalized abnormalities</i> F. Pittau, F. Bisulli, I. Naldi, L. Licchetta, S. Musho Ilbeh, D. Capannelli, C. Nobile, P. Tinuper	117
Disfunzione cerebellare nella Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME/FAME): studio con 1H-MRI spettroscopia in 3 famiglie con evidenza di "founder effect" <i>1H MR spectroscopy indicates prominent cerebellar dysfunction in Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy</i> P. Striano, L. Errichiello, G. Pagano, A. Pascarella, F. Caranci, S. Striano	121
Prognosi dell'epilessia frontale notturna (EFN): studio di follow-up a lungo termine <i>Prognosis of nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): a long-term follow-up study</i> L. Licchetta, L. Di Vito, F. Bisulli, S. Musho Ilbeh, I. Naldi, F. Pittau, F. Provini, L. Vignatelli, J.E. Fares, P. Montagna, P. Tinuper	125
Poster	
Il progetto Epidata: ideazione, progettazione, esecuzione e messa in opera di un documento clinico condiviso per l'epilessia <i>The "Epidata" Project: conception, planning, implementation of a shared clinical database for epilepsy</i> R. De Simone, P. Li Voti, A. Zarabla, O. Mecarelli	127

Applicazione di alcune categorie della Proposta di Classificazione 2001 (ILAE) e valutazione di farmacoresistenza in pazienti con epilessia focale seguiti presso un centro di III livello <i>Epilepsy classification in agreement with proposal 2001 (ILAE) and analysis of the risk factors for drug resistance in patients with focal epilepsy</i> I. Gilioli, S. Franceschetti, S. Binelli, L. Canafoglia, M. Casazza, F. Panzica, E. Visani, G. Avanzini	131
Studio osservazionale sull'epilessia in Abruzzo e Molise: dati preliminari <i>The prevalence of epilepsy in Abruzzo and Molise: preliminary data</i> M. Cipulli, P. Aloisi, A. Verrotti, M.P. Buongarzone, L. Fiorelli, T. Addona	133
Outcome research in un centro per l'epilessia di terzo livello <i>Outcome research in a University Epilepsy Center</i> P. Li Voti, M. Falla, A. Zarabla, A. Albanesi, P. Pulitano, O. Mecarelli, N. Vanacore	137
Correlazione video-EEG delle crisi epilettiche neonatali da ipocalcemia <i>Electroclinical ictal video-EEG correlation in two newborns with hypocalcemic seizures</i> M. Mastrangelo, F. Raviglione, E. Granocchio, F. Mosca, S. Focchi, L. Canafoglia, S. Franceschetti	141
Crisi e pseudocrisi in paziente con nuova mutazione del gene KCNQ3 in BFNC <i>Seizure and pseudo-seizure in BFNC with mutation in KCNQ3 gene</i> F. Dainese, E. Ravagnan, G. Montesanto, F. Mainardi, F. Paladin	145
Tuberous sclerosis complex: relazione tra spasmi infantili, epilessia e sviluppo cognitivo <i>Tuberous sclerosis complex: relation of infantile spasms, epilepsy and cognitive development</i> I. Pieri, G. Capizzi	147
Epilessia parziale e generalizzata con crisi febbrili plus: genetica, clinica e proposta di terapia con levetiracetam attraverso lo studio di un caso clinico <i>A patient with partial and generalized epilepsy with febrile convulsions plus: genetical and clinical aspects and treatment with levetiracetam</i> C. Garone, I. Ceconi, E. Franzoni	149
Mutazioni di SCN1A in un caso di epilessia temporale con sclerosi dell'ippocampo e familiarità per convulsioni febbrili <i>SCN1A mutations in a case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and familial febrile convulsions</i> N. Zanotta, R. Epifanio, F. Redaelli, M.T. Bassi, C. Zucca	151
Epilessie idiopatiche dei primi 3 anni di vita: revisione di una casistica del CRE di Brescia <i>First 3 years idiopathic epilepsies: review of a survey by CRE - Brescia</i> G. Milito, D. Valseriati, A. Tiberti, R. Nacinovich, M. Bomba, P. Martelli, S. Battaglia, P. Accorsi, J. Galli, M. Cassani, L. Giordano	153
Sindrome di Pitt-Hopkins. Segnalazione di un caso: nuova mutazione "de novo" a carico del gene TCF4 <i>Pitt-Hopkins Syndrome. Case report: new "de novo" TCF4 gene mutation</i> G. Taddeucci, A. Bonuccelli, I. Sammartino, I. Mantellassi, A. Orsini, E. Tarantino	157
Crisi con componente gelastica in pazienti con epilessia frontale destra criptogenetica: un quadro elettroclinico peculiare? <i>Gelastic seizures in children with right cryptogenetic frontal lobe epilepsy: a peculiar electroclinical pattern?</i> M. Meloni, T. Pisano, G. Gaspa, M. Falchi, I. Chillotti, M. Scioni, F. Madeddu, C. Cianchetti, D. Pruna	159
Studio clinico e genetico su quattro generazioni di una famiglia sarda con epilessia generalizzata idiopatica e convulsioni febbrili <i>A four generation sardinian family with idiopathic generalized epilepsy and febrile seizures: clinical and genetic study</i> T. Pisano, M. Falchi, M. Meloni, G. Gaspa, M. Scioni, I. Chillotti, F. Madeddu, C. Cianchetti, D. Pruna	161
Studio del controllo autonomico dell'attività cardiaca nelle epilessie idiopatiche ad esordio in età evolutiva <i>Autonomic control of cardiac activity in idiopathic epilepsies with childhood's onset</i> M. Pinci, R. Bombardieri, C. Cerminara, P. Curatolo, S. Seri	163
Cromosoma 17 ad anello: segnalazione di un caso con caratteristiche fenotipiche peculiari <i>Ring chromosome 17: description of a case with atypical phenotypic features</i> T. Francavilla, G. Boero, M.F. De Caro, A. De Palo, P. Lamberti, L.M. Specchio, M. Ladogana, G. Pontrelli, N. Pietrafusa, F. Malucci, A. La Neve	165

Peculiare presentazione clinica della sindrome di Lennox-Gastaut in pazienti con trisomia 21 <i>Peculiar clinical features of Lennox-Gastaut Syndrome in trisomy 21 patients</i> D. Italiano, E. Ferlazzo, C.K. Adjien, R. Guerrini, M. Elia, P. Striano, A. Crespel, T. Calarese, P. Bramanti, P. Di Bella, P. Gelisse, P. Genton	167
Epilessia nella sindrome di Rett con mutazioni del gene MECP2: studio clinico e video-poliografico <i>Epilepsy in Rett syndrome with MECP2 mutations: a clinical and video-polygraphic study</i> G. d'Orsi, V. Demaio, M.G. Minervini, A. La Neve, D. Galeone, V. Scirucchio, T. Calvario, L. La Selva	169
Eterogeneità fenotipica delle crisi morfeiche in un caso di sindrome del cromosoma 20 ad anello <i>Phenotypical heterogeneity of morpheic seizures in a case of ring chromosome 20 syndrome</i> A. Garifoli, V. Sofia, G. Vitale, G. Sciacca, M. Zappia	173
Caratteristiche polisonnografiche di un gruppo di soggetti con sindrome del cromosoma 20 ad anello <i>Polysomnographic study in ring chromosome 20 syndrome</i> E. Zambrelli, A. Vignoli, G. Didato, I. Focchi, M. Mastrangelo, L. Nobili, V. Chiesa, F. La Briola, R. Canger, M.P. Canevini	175
Ruolo del colore nella fotosensibilità epilettica: è possibile individuare ulteriori endofenotipi? <i>Role of colour in photosensitive epilepsy: is it possible to detect new endo-phenotypes?</i> L. Cantonetti, C. Buttinelli, G. Rossi-F. Matrí, M. Piccioli, M. Caporro, M. Ferraldeschi, M. Tasillo, P. Tisei, P. Parisi, A. Luchetti, L. Conti, C. Cermnarà, R. Terenzi, D. Kasteleijn-Nolst Trenité	179
Eating epilepsy: un caso associato a displasia perisilviana complessa e review della letteratura <i>Eating epilepsy: a case associated with congenital perisylvian dysplasia and literature review</i> P. Penza, L. Santulli, L. Errichiello, S. Marin, E. Nicoletta, P. Ruosi, S. Pappatà, S. Striano	181
Epilessia temporale e cognizione sociale in una paziente affetta da malattia di Urbach-Wiethe <i>Temporal lobe epilepsy and social cognition assessment in a case of Urbach-Wiethe disease</i> G. Cantalupo, S. Meletti, F. Benuzzi, R. Michelucci, A.F. Marliani, S. Silipo, P. Nichelli, O. Daniele, P. Tinuper, C.A. Tassinari, G. Rubboli	183
Comportamenti di autostimolazione in pazienti con eyelid myoclonia with absences <i>Self-induction in eyelid myoclonia with absences patients</i> G. Vitale, V. Sofia, A. Garifoli, G. M. Miano, G. Sciacca, R. Lisi, R. Biondi, M. Zappia	187
Mioclono corticale riflesso foto-indotto tardivo: 2 casi sporadici <i>Late onset cortical photic-induced myoclonus: two case reports</i> G. Candelieri, D. Cologno, B. Lecce, A.L. Cursio, L. Del Vecchio, A. Mazzeo	189
Un caso di epilessia associata a meningioma e stenosi della carotide interna, controllata dopo decompressione chirurgica <i>Improved epilepsy after surgical decompression of the internal carotid artery in a patient with spheno-clinoidal meningioma</i> A.T. Lazzaro, P. Missori, F.M. Polli, F. Pietrocarlo, A. Bellini	193
Crisi epilettiche e correlato EEG nella fase acuta dello stroke <i>Seizures and EEG patterns in the acute stroke phase</i> S. Dispenza, A. Correnti, S. Pro, A. Nardella, P. Pulitano, D. Toni, O. Mecarelli	197
Studio osservazionale a lungo termine sulla incidenza delle crisi epilettiche e dell'epilessia in pazienti con ictus cerebrale. Risultati preliminari <i>Incidence of epilepsy and epileptic seizures after stroke: an observational study</i> M. Notariello, E. Biancardi, R. Goffredo, S. Zoccolella, N. Vanacore, M. Trivisano, G. Rinaldi, L.M. Specchio	201
Trial randomizzato in aperto di 35 soggetti con crisi epilettiche secondarie ad ictus cerebrale trattati con levetiracetam o carbamazepina a rilascio controllato <i>Randomised open trial of 35 subjects with epileptic seizures after stroke, treated with levetiracetam or carbamazepine CR</i> L. Capone, L. Carrieri, G. Centrone, G. Olivieri, G. Ragno, M. Roca, V. Covelli	203
Epilessia parziale continua come manifestazione clinica d'esordio di stenosi carotidea <i>Epilepsia partialis continua as initial clinical manifestation of carotid stenosis</i> R. Rossi	207

Proposta di linee guida per lo stato di male epilettico in età evolutiva <i>Proposed protocol for the management of status epilepticus in childhood</i> A. Dell’Era, G. Pustorino, A. Polito, L. Balestrucci, A. Cinquesanti, L. Zizzo, P. Marzocco, A. Spina	211
Strategie terapeutiche e ruolo dell’EEG in emergenza nella gestione dello stato epilettico <i>Therapeutic strategies and role of emergent electroencephalography in status epilepticus management</i> F. Randi, A. Nardella, S. Pro, P. Pulitano, A. Zarabla, M. Falla, P. Li Voti, S. Dispenza, N. Accornero, O. Mecarelli	213
Disturbo afasico come manifestazione di uno stato di male parziale non convulsivo. Ruolo dell’EEG nella diagnostica differenziale in Pronto Soccorso <i>Aphasic disorder as a manifestation of a non convulsive partial status epilepticus. The EEG in differential diagnosis in the Emergency Room</i> C. Nocerino, R.M. Cuomo, A. Gargiulo, N. Savarese, C. Ascolese, O. Cozzolino, V. Todisco, M. Sannino, R. Balestrieri, M.R. Imperato, G. Schettino, V. Rosanova	215
Aspetti diagnostici ed elettroclinici dello stato epilettico non convulsivo: descrizione di un caso <i>Diagnostic and electroclinical aspects of non convulsive status epilepticus: a case report</i> P. Palumbo, P. Forleo, R. Camprostrini	217
Stato di male non convulsivo come esordio della malattia di Creutzfeldt-Jakob <i>Nonconvulsive status epilepticus as onset of Creutzfeldt-Jakob disease</i> S. Congia, A. Cannas, P. Solla, G. Borghero, M. Vacca, P. Tacconi	221
Paziente “near miss” dopo la prima crisi. Spunti per la fisiopatologia della SUDEP ed implicazioni operative <i>“Near miss” patient after the first seizure. From the pathophysiological mechanisms of SUDEP to the practical implications</i> M. Pezzella, P. Striano, C. Ciampa, L. Santulli, L. Errichiello, F. Caranci, S. Striano	225
Morte improvvisa (SUDEP) in due giovani donne con epilessia idiopatica <i>Sudden Unexpected Death (SUDEP) in two women with idiopathic epilepsy</i> A. Zarabla, P. Li Voti, S. Pro, F. Randi, P. Pulitano, O. Mecarelli	227
La rimozione corporea nei soggetti con epilessia <i>Body repression in patients with epilepsy</i> G. Gangemi, G. Vitale, A. Garifoli, G. Lo Castro, R. Biondi, V. Sofia	229
Depressione associata ad epilessia farmacoresistente: strumenti diagnostici a confronto <i>Depression with epilepsy: comparing the BDI and the BPRS-D</i> F. Pelle, A. Sedda, P. Scarpa, G. Zanardi, S. Francione, V. Barbieri, O. Gambini, G. Lo Russo, G. Bottini	231
Epilessia temporale e cognizione sociale in una paziente con sindrome di Turner <i>Temporal Epilepsy and social cognition in a patient with Turner Syndrome</i> M. Tondelli, F. Benuzzi, M.A. Molinari, A. Ariatti, M. Pugnaghi, G. Monti, P. Nichelli, S. Meletti	233
I potenziali evento-correlati (PE) nella valutazione dell’effetto di levetiracetam e carbamazepina sulle funzioni cognitive di pazienti adulti con epilessia di nuova diagnosi. Risultati preliminari di un trial randomizzato in aperto <i>Event-related potentials (ERPs) in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive functions in adult newly diagnosed epileptic patients. Preliminary results of an opened randomised trial</i> O. Castriota, M. Guido, R. Goffredo, T. Di Claudio, L.M. Specchio	235
Voxel-based morphometry in pazienti con epilessia occipitale probabilmente sintomatica <i>Voxel-based morphometry in patients with probably symptomatic occipital epilepsy</i> M.F. de Leva, L. Bilo, R. Meo, A. Aragri, A. Elefante, F. Tortora, F. di Salle, S. Striano	239
Video-EEG-fMRI <i>Video-EEG in functional MRI</i> V. Farinelli, F. Benuzzi, S. Meletti, M. Pugnaghi, P. Nichelli, M. Serafini	241
Coregistrazione EEG-fMRI delle crisi di assenza in pazienti con juvenile absence epilepsy <i>EEG-fMRI coregistration of absence seizures in patients with juvenile absence epilepsy</i> M. Pugnaghi, F. Benuzzi, G. Monti, V. Farinelli, P. Nichelli, S. Meletti	243

<p>Epilessie del lobo frontale: studio della lateralizzazione del linguaggio mediante risonanza magnetica funzionale <i>Frontal lobe epilepsy: a functional magnetic resonance study of language lateralization</i> G. Zoccatelli, M. Cavallin, L.G. Bongiovanni, N. Rizzuto, B. Dalla Bernardina, A. Beltramello, F. Alessandrini</p>	247
<p>Dinamica temporale del segnale bold in corso di crisi di assenza: uno studio di co-registrazione EEG-fMRI <i>Bold temporal dynamics in absence seizures: an EEG-fMRI coregistration study</i> F. Benuzzi, M. Pugnaghi, V. Farinelli, P. Nichelli, S. Meletti</p>	249
<p>Studio con spettroscopia di risonanza magnetica cerebrale (¹H-MRS) in pazienti con vaste aree di eterotopia sottocorticale ed epilessia <i>Brain magnetic resonance spectroscopic imaging (¹H-MRSI) in patients with large areas of subcortical heterotopia and epilepsy</i> B. Mostacci, F. Bisulli, C. Tonon, R. Lodi, B. Barbiroli, F. Oppi, R. Gallassi, I. Naldi, A. Baruzzi, P. Tinuper</p>	253
<p>Rapporti tra neurochirurgia ed epilettologia in età evolutiva: quali sono le aree di collaborazione? <i>The collaboration between neurologist and neuro-surgeon in child epilepsy</i> G. Prato, F. Pinto, F. Fazzini, G. Piattelli, A. Consales, A. Rossi, M. Mancardi, M.G. Baglietto, P. Nozza, M.L. Garrè, A. Cama, R. Gaggero</p>	255
<p>Due casi di encefalopatia epilettica da amartoma ipotalamico trattati con gamma knife <i>Two cases of hypothalamic hamartoma associated with epileptic encephalopathy approached with gamma knife surgery</i> M. Vedovello, P. Borelli, M. Gerosa, A. Nicolato, P. Foroni, B. Santini, N. Rizzuto, L.G. Bongiovanni</p>	257
<p>Alterazione del sistema dei cannabinoidi endogeni nel liquido cerebrospinale di pazienti affetti da epilessia parziale di nuova diagnosi <i>The endocannabinoid system is dysregulated in untreated partial epilepsy: CSF findings</i> A. Romigi, M. Bari, F. Placidi, M.G. Marciani, F. Torelli, F. Izi, C. Prosperetti, S. Zannino, M. Maccarrone</p>	259
<p>Alterazioni dei livelli sierici di ormoni sessuali in donne con epilessia focale in trattamento: relazione con frequenza delle crisi e trattamento con farmaci antiepilettici <i>Sex hormone alterations in women with partial epilepsy on antiepileptic drugs: relationships with seizure frequency and drug regimen</i> C.A. Galimberti, G. Tamagno, P. Ameri, G. Ravera, S. Colnaghi, F. Magri, G. Murialdo</p>	261
<p>Epilessia e gravidanza: analisi retrospettivo-prospettica di una casistica <i>Pregnancy in women with epilepsy: a series study</i> E. Antiga, E. Fallica, E. Cesnik, V. Govoni, V.C. Monetti</p>	265
<p>Vecchi e nuovi farmaci antiepilettici nei pazienti liberi da crisi <i>Seizure freedom with old and new antiepileptic drugs</i> G. De Maria, L. Valente, B. Guarneri, L. Antonini</p>	267
<p>Disfunzione erettile da topiramato: cause e trattamento <i>Erectile dysfunction induced by topiramate: aetiology and treatment</i> C. Civardi, A. Collini, P. Gontero, R. Cantello, F. Monaco</p>	271
<p>Epilessia generalizzata primaria: efficacia clinica e modificazioni EEGrafiche durante trattamento con levetiracetam <i>Effectiveness of levetiracetam on seizure control and EEG abnormalities in idiopathic generalized epilepsy</i> R. Spaggiardi, E. Vitelli, L. Cucurachi, V. Badioni, M. Riva</p>	273
<p>Utilizzo della zonisamide nelle epilessie farmaco-resistenti in età evolutiva: contributo casistico <i>Use of the zonisamide in evolutive age: contribution of case histories</i> O. Spitaleri, C. Sferro, R. Bongiovanni, A. Di Maria, S. Russo</p>	275
<p>Utilizzo della zonisamide in pazienti pediatriche con epilessia parziale farmaco-resistente: efficacia sulla frequenza critica e modificazioni EEG <i>Use of zonisamide in refractory childhood focal epilepsy: efficacy on seizure frequency and change in EEG features</i> J. Galli, P. Accorsi, P. Martelli, S. Mometti, S. Spada, G. Milito, A. Tiberti, L. Giordano</p>	277
<p>Efficacia e tollerabilità di zonisamide in pazienti farmaco-resistenti: studio multicentrico <i>Zonisamide efficacy and tolerability in drug-resistant patients: a multicenter study</i> F. Beccaria, S. Cagdas, R. Chifari, C. Cortesi, B. Frassine, M. Lodi, A. Romeo, F. Teutonico, P. Veggiotti, M. Viri, G. Capovilla</p>	279

Effetto della terapia combinata con zonisamide nell'epilessia mioclonica progressiva <i>Effect of combined therapy with zonisamide in progressive myoclonic epilepsy</i> L.G. Bongiovanni, G. Rubboli, R. Michelucci, M. Avesani, F. Rossini, M. Cavallin, P. Manganotti, M. Vedovello, N. Rizzuto	281
Efficacia della terapia con zonisamide in add-on nel trattamento della epilessia farmacoresistente in un paziente con polimicrogria e pattern CSWS <i>Efficacy of zonisamide adjunctive therapy in a patient with refractory epilepsy associated with polymicrogyria and CSWS</i> R. Nardello, V. Sanfilippo, A. Compagno, D. Vecchio	283
Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità della zonisamide come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale gravemente farmacoresistente <i>Evaluation of the efficacy and tolerability of zonisamide as adjunctive therapy in adults with refractory partial epilepsy</i> M. Santosabato, G. Boero, T. Francavilla, A. De Palo, M. La Dogana, M. Plantamura, P. Lamberti, L.M. Specchio, P. Molavero, M. Bitetto, A. La Neve	287
Levetiracetam in monoterapia: efficacia e tollerabilità nella pratica clinica <i>Levetiracetam in monotherapy: efficacy and safety in clinical practice</i> E. Cesnik, V.C. Monetti, E. Fallica, E. Antiga, V. Govoni, A. Lupato	289
GLI INSUCCESSI DELLA CHIRURGIA DELL'EPILESSIA	
Poster	
Epilessia del lobo temporale con semeiologia critica modificata da terapia chirurgica inefficace <i>Ictal symptomatology in temporal lobe epilepsy modified after ineffective surgery</i> P. Benna, R. Colonna, F. Bert, E. Montalenti	293
Studio di efficacia e sicurezza della stimolazione vagale nella terapia dell'epilessia farmacoresistente <i>Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in refractory epilepsy</i> A. Bernardi, G. Vatti, B. Guerra, S. Casali, S. Buoni, M.A. Farnetani, B. Pucci, E. Santarnecki, D. Marino, A. Mariottini, R. Rocchi	297
La callosotomia nelle epilessie farmacoresistenti. Esperienza di 25 anni di follow-up <i>Callosotomy in drug-resistant epilepsies. 25 years follow-up experience</i> A. Paggi, A. Ortenzi, N. Foschi, N. Zamponi, M. Fabri, F. Rychlicki, M. Scerrati	299
Caratteristiche cliniche di una popolazione con epilessia focale ad esordio infantile sottoposta ad intervento chirurgico <i>Clinical features of a surgical infantile onset focal epileptic population</i> M. Balestri, R. Mai, L. Castana, G. Didato, M. Rossi, G. Lo Russo, S. Francione	303

Presentazione

Il 31° Congresso Nazionale della Lega Italiana Contro l'Epilessia ha rappresentato un ritorno alle origini in quanto la LICE si è ricostituita a Venezia nel 1972 in occasione della XIX riunione europea di insegnamento elettroencefalografico, meglio nota come colloquio di Marsiglia a Venezia. L'amore di Henri Gastaut per Venezia e la sua amicizia con Diego Fontanari, per oltre 30 anni primario neurologo a Venezia, hanno favorito l'evento. Il tema del colloquio concerneva l'evoluzione e la prognosi delle principali sindromi epilettiche ed è significativo il fatto che il congresso sia tornato a Venezia in un momento in cui si ridiscutono a livello internazionale i criteri classificativi delle epilessie. Del resto l'epilettologia ha continuato a rappresentare uno dei fuochi dell'attività clinica della neurologia veneziana e dell'attività didattica della International School of Neurological Sciences of Venice, specialmente dopo l'istituzione nel 2002 della Epilepsy Summer School a San Servolo.

La sede congressuale, posta sul bordo della laguna di Venezia e facilmente raggiungibile in macchina, ha permesso di contenere la spesa, permettendo l'iscrizione e soggiorno gratuiti per 40 giovani oltre a otto premi per i migliori contributi. I due tradizionali momenti conviviali si sono svolti invece in due palazzi patrizi fortemente significativi oltre che per bellezza e sontuosità, anche per la storia della città stessa.

Gli Atti raccolti in questo volume testimoniano l'importanza scientifica dei temi trattati: epilessia e sistema immunitario, SUDEP, insuccessi della chirurgia dell'epilessia.

Ci auguriamo che Venezia, che ha favorito la rinascita della LICE come una nuova Fenice, porti sempre fortuna alla nostra Società anche per gli anni a venire.

Giuliano Avanzini
Giuliano Avanzini


Francesco Paladin

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

Epilessia e sistema immunitario

5 giugno 2008

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

Encefaliti limbiche

Limbic encephalitis

F. Dainese

Servizio di Epilettologia, U.O.C. di Neurologia, Venezia

SUMMARY

Limbic encephalitis (LE) is a syndrome that subsumes both paraneoplastic and non-neoplastic inflammatory conditions and is characterized by behavioral and cognitive abnormalities (often a profound short-term memory deficit), with or without seizures, with associated limbic system abnormalities on MR imaging. Paraneoplastic limbic encephalitis, first described in the 1960s, requires either demonstration of antineuronal antibodies or emergence of a malignant neoplasm within 5 years of onset of neurologic dysfunction. Two thirds of patients have overt seizures (usually temporal lobe seizures) which may be difficult to control with AEDs; in many patients, brief complex partial seizures may be subtle and unrecognized. In the last decade, the concept of LE expanded with the description of patients with LE in association with antibodies to voltage-gated potassium channels (VGKC); this variant of LE infrequently associates with cancer, and often responds to immunotherapy along with a decrease of serum antibody titers, suggesting that the antibodies are pathogenic. Really, the full spectrum of antineuronal antibodies that may result in LE remains incompletely defined.

Key-words: Limbic encephalitis, Temporal lobe epilepsy, Paraneoplastic syndromes, Immunotherapy

INTRODUZIONE

L'encefalite limbica (EL) rappresenta una sindrome caratterizzata da deficit della memoria a breve termine, crisi epilettiche a semiologia temporale con possibile secondaria generalizzazione e disturbi comportamentali ad andamento acuto o subacuto; tale quadro clinico viene supportato per la diagnosi dalla evidenza di coinvolgimento del sistema limbico, spesso bilaterale, alla RM cerebrale in particolare in sequenza coronale FLAIR e T2 (1).

presenta invece una sindrome che include condizioni infiammatorie a patogenesi autoimmune, sia paraneoplastiche che non paraneoplastiche, in grado di provocare un quadro clinico caratterizzato prevalentemente da ingravescenti e progressivi disturbi del comportamento e disturbi cognitivi in particolare di tipo mnesico, associati a crisi epilettiche con semeiologia indicativa di una genesi temporale della scarica critica, ed evidenza di alterazioni delle strutture temporo-mesiali tramite la neuroimaging.

SISTEMA LIMBICO ED EPILESSIA

Il coinvolgimento del sistema limbico nello scatenare l'epilessia può essere secondario ad eventi traumatici, ipossici, infettivi (nella maggior parte dei casi di origine virale), o a crisi febbrili; in questi casi si osserva, per lo più, una latenza di insorgenza delle crisi epilettiche. L'EL ad andamento acuto/subacuto rap-

ENCEFALITE LIMBICA PARANEOPLASTICA

L'associazione tra EL e neoplasie è nota ormai da 40 anni (2), ma solo più recentemente si è arrivati a definire questa associazione come una sindrome neurologica paraneoplastica, che dipende pertanto dagli effetti remoti della neoplasia, secondari ad una reazione immuni-

taria rivolta contro le cellule tumorali che successivamente coinvolge anche il sistema nervoso (3). L'identificazione di anticorpi anti-neurone nel siero e nel liquor di pazienti con sindromi paraneoplastiche ha permesso di sostenere una patogenesi immunomediata. L'EL paraneoplastica si osserva generalmente associata a neoplasia polmonare a piccole cellule (oltre il 40% dei casi), con riscontro di anticorpi anti Hu, a neoplasia testicolare (20%) con riscontro di anticorpi anti Ma2, oltre che a carcinoma della mammella (8%), linfoma di Hodgkin (4%), teratoma (4%), timoma (2%); i criteri diagnostici prevedono la presenza di una sintomatologia clinica compatibile, un intervallo minore di 5 anni tra insorgenza di sintomi neurologici e diagnosi di neoplasia, l'esclusione di altre complicazioni neuro-oncologiche, la presenza di almeno uno tra pleiocitosi/iperproteinoracchia nel liquor con negatività di cellule neoplastiche od alterazioni in regione temporale alla RM cerebrale o la presenza di attività lenta/epilettiforme temporale all'EEG (1).

ENCEFALITE LIMBICA NON PARANEOPLASTICA

Nell'ultima decade si sono quindi presentate diverse segnalazioni di EL non paraneoplastica, legata alla presenza di anticorpi anti-VGKC (canali del potassio voltaggio-dipendente); in questi casi vi è una ottima risposta clinica tramite terapia immunomodulante (associazione di cicli di plasmateresi, IgG ev e terapia steroidea di mantenimento o trattamento steroideo ad alti dosaggi e quindi di mantenimento), in particolare se eseguita entro poche settimane dall'insorgenza della sintomatologia (4, 5); il ruolo degli anticorpi anti-VGKC nell'EL viene ipotizzato in base alla relazione temporale tra il miglioramento clinico e la riduzione del titolo anticorpale e, viceversa, con il riscontro di una minor riduzione del titolo anticorpale nei pazienti con scarsa risposta alla terapia immunologia; va inoltre segnalato che in alcuni di questi casi la sintomatologia caratteristica della EL seguiva una sindrome influenzale

o altra sintomatologia verosimilmente di origine virale (4). Va infine precisato che nuove evidenze hanno riscontrato come in alcuni casi di EL da anti-VGKC, in particolare non ad alto titolo, sia stata riscontrata una neoplasia polmonare; in questi casi risultava negativa la ricerca di anti Hu, Yo, Ri, Ma 1 e 2, CV2/CRMP-5, Tr, GAD ed anti ffsina, mentre risultava positiva la ricerca di anticorpi anti glia neuronale (AGNA) (6). Clinicamente la forma paraneoplastica non risulta facilmente distinguibile da quella non paraneoplastica, anche se una precedente sintomatologia influenzale, un alto titolo di anticorpi anti-VGKC, la presenza di iposodiemia e/o iperidrosi, la risposta alla terapia immunomodulante, sono state riscontrate più facilmente nelle EL non paraneoplastiche (7).

EPILESSIA NELLE ENCEFALITI LIMBICHE

Almeno due terzi dei pazienti con EL presenta crisi epilettiche che sono rappresentate per lo più da crisi focali temporali (crisi parziali complesse) che vanno incontro quasi da subito ad una importante farmacoresistenza. Secondo varie casistiche sono presenti crisi primariamente o secondariamente generalizzate (8-11); in alcuni casi però le crisi possono risultare di difficile riconoscimento manifestandosi come episodi caratterizzati da una aura a semeiologia prevalentemente psichica-dissociativa seguita da perdita del contatto in un quadro clinico in cui sono presenti disturbi del comportamento, dell'attenzione, della memoria, probabilmente per questo motivo in alcuni lavori le crisi epilettiche sono riportate in basse percentuali di pazienti (Tab. 1).

Trattandosi di una epilessia sintomatica il trattamento prevede una efficacia nel caso in cui si tratti la causa iniziale: oltre alla terapia farmacologica con antiepilettici, solo il trattamento della neoplasia associato alla terapia immunomodulante nel caso delle forme paraneoplastiche, ed il trattamento immunomodulante nelle forme non paraneoplastiche, assicurano una piena efficacia nel controllo delle crisi.

Tabella 1. Epilessia in encefalite limbica: tipo di crisi. Valori in percentuale.

	Focali (temporali)	Generalizzate	Totale*
Gultekin SH 2000	38	12	50 (25/50)
Bien CG 2000	100	0	100 (4/4)
Vincent A 2004	60	60	90 (9/10)
Thieben MJ 2004	85	15	85 (6/7)
Samarasekera SR 2007	100	100	100 (4/4)
Hoffman LA 2008	15	0	15 (3/20)
Iizuka T 2008	25	50	75 (3/4)

*(numero di pazienti con crisi/totale pazienti)

CONCLUSIONI

L'EL presenta un quadro clinico caratteristico e va considerato come primo elemento la possibilità di un riconoscimento precoce di neoplasia, non essendoci ancora dei marcatori clinici o strumentali che permettano con certezza la diagnosi differenziale tra le forme paraneoplastiche e non paraneoplastiche.

Vista l'ottima risposta della terapia immunomodulante nella maggior parte dei casi delle forme non paraneoplastiche, si sottolinea l'importanza di una valutazione immunologica specifica nelle epilessie farmaco-resistenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75:1135-1140, 2004
2. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. *"Limbic encephalitis" and its association with carcinoma*. Brain, 91:481-496, 1968
3. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. *Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients*. Brain, 123:1481-1494, 2000
4. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. *Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis*. Brain, 127:701-712 2004
5. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. *Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody*. Neurology, 62:1177-1182, 2004
6. Zuliani L, Saiz A, Tavorato B, et al. *Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glia nuclear antibodies in identifying the tumour*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78:204-205, 2007
7. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. *Autoimmune encephalopathies*. Neurologist, 13:140-147, 2007
8. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. *Limbic encephalitis not associated with neoplasia as a cause of temporal lobe epilepsy*. Neurology, 55:1823-1828, 2000
9. Samarasekera SR, Vincent A, Welch JL, et al. *Course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78:391-394, 2007
10. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. *Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: Twenty-two newly diagnosed patients and review of previous cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79:767-773, 2008
11. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. *Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal*. Neurology, 70:504-511, 2008

Encefalite di Rasmussen: due casi trattati con associazione di immunoglobuline e corticosteroidi a lungo termine

Rasmussen encephalitis: two cases treated with combination of immunoglobulin and corticosteroid for long period

Y. Sugawara, S. Romanello, M.G. Baglietto, R. Gaggero

Dipartimento Scienze Neurologiche e della Riabilitazione, Istituto "G. Gaslini", Genova

SUMMARY

Two pediatric cases of Rasmussen encephalitis treated contemporarily with cyclic endovenous infusion of immunoglobulin and oral administration of corticosteroid. Both cases responded rapidly to this treatment at the acute phase. In one case, although dependent on the dosage of corticosteroid, complete control of seizures was achieved for 8 months. In the other case the remission was maintained for long time (up to 5 years) with brief rare seizures during sleep without neurological worsening. Such combination of immunomodulatory therapies can be useful in delaying the clinical course and postponing the ultimate hemispherectomy.

Key-word: Rasmussen encephalitis, Immunoglobulin, Corticosteroid

INTRODUZIONE

Il trattamento della Encefalite di Rasmussen è costituito principalmente da cicli di immunoglobuline endovena (IVIG) e da steroidi per os ad alto dosaggio (1). L'efficacia di IVIG è nota (2-4), ma particolarmente in età pediatrica sono numerosi i casi non-responders (3) e, tra i responders, frequenti ricadute precoci (2). Per quanto riguarda il trattamento con corticosteroidi, questi sono efficaci soprattutto quando mantenuti ad alto dosaggio per lungo tempo (2, 3), ma si osservano spesso ricadute anche dopo un certo periodo di remissione (5). I contributi precedenti consigliano l'impiego contemporaneo di questi due trattamenti nei casi che non rispondono alla prima terapia con uno di questi (1-3). Tuttavia non è ben conosciuto il decorso di pazienti trattati contemporaneamente con questi due immunomodulatori. Presentiamo qui l'evoluzione a medio e lungo termine di due casi trattati con associazione di

IVIG a cicli e di steroidi (metilprednisolone (mPSL) seguito da prednisolone (PSL).

MATERIALI E METODI

Due casi clinici, una femmina di 1 anno e 10 mesi (caso A) e un maschio di 9 anni e 4 mesi (caso B). Dall'esordio dell'epilessia fino all'inizio della terapia sono passati 11 mesi (caso A) e 12 mesi (caso B), rispettivamente. Persistevano crisi pluriquotidiane (crisi "insulari" nel caso A e crisi motorie nel caso B) ed epilessia parziale continua (EPC) (caso B). In entrambi i casi modesto deficit neurologico lateralizzato e all'EEG anomalie lente monolaterali. La RM encefalo dimostrava minima atrofia corticale dell'emisfero corrispondente (caso A, B) e alterazione di segnale del putamen omolaterale nel caso A. Assenti bande oligoclonali liquorali e anticorpi anti-GluR. Utilizzata terapia associata con immunoglobuline e corticosteroidi (IVIG 1.5-2.0 gr/kg/in 5

Figura 1. Decorso clinico del Caso A.

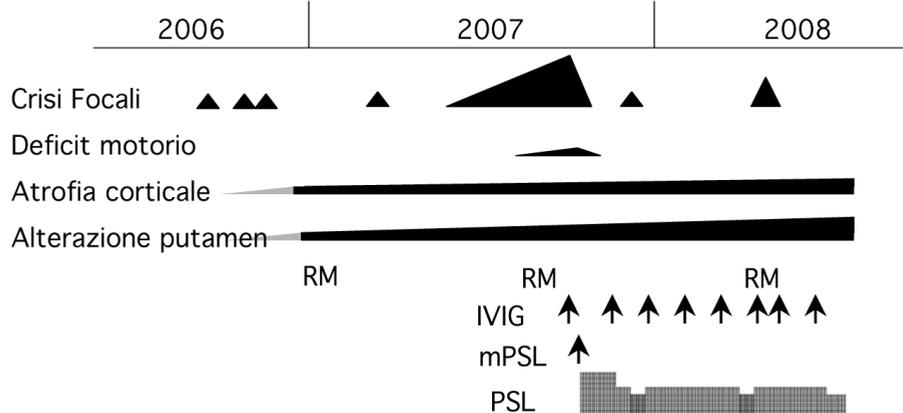
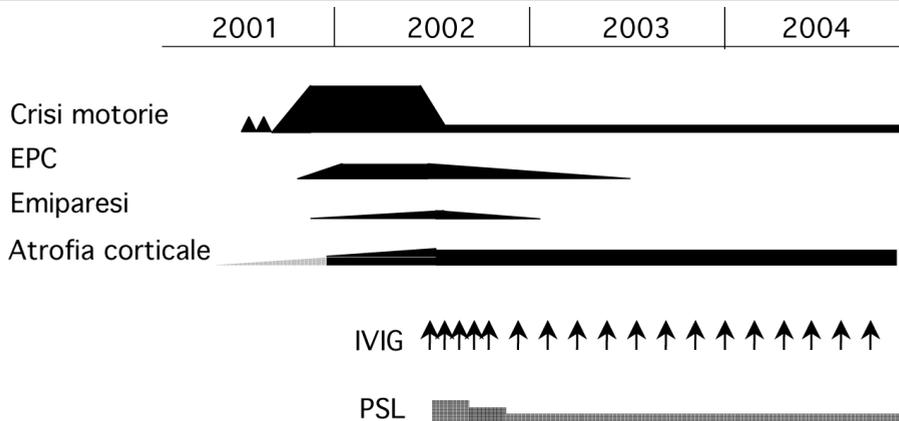


Figura 2. Decorso clinico del Caso B.



gg; mPSL 20 mg/kg/die per 5 giorni o PSL 0,4 mg/kg/die per os).

RISULTATI

Osservata una rapida risposta elettro-clinica con netta diminuzione della frequenza delle crisi (completo controllo nel caso A e persistenza di brevi crisi in sonno a frequenza settimanale con risoluzione dell'EPC nel caso B). Parallelamente rilevate normalizzazione del quadro neuromotorio e riduzione dell'asimmetria EEG. Nel caso A, durante 7 mesi con terapia di IVIG (1.5-2.0 g/kg/ciclo, un ciclo/mese)

e PSL (1.2-1.5 mg/kg/die), rilevate due ricadute delle crisi dopo riduzione della PSL, mentre il controllo è stato ottenuto dopo riaumento della PSL (Fig. 1). Nel caso B osservata remissione con alcune brevi crisi in sonno settimanali, per 5 anni in terapia con IVIG (1.5-2.0 g/kg/ciclo, un ciclo/mese) e PSL (0.1 mg/kg/die) (Fig. 2). In entrambi i casi non osservato peggioramento del quadro neuromotorio.

CONCLUSIONI

Tale trattamento combinato può essere utile allo scopo di rallentare l'evoluzione della

malattia e rinviare l'intervento di emisferectomia fino al momento in cui compaiono deficit motori significativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis A European consensus statement*. Brain, 128:454-471, 2005
2. Hart YM, Cortez M, Andermann F, et al. *Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy)*. Neurology, 44:1030-1036, 1994
3. Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al. *Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis*. Neurology, 61:1807-1810, 2003
4. Wise MS, Lane Rutledge S, Kuzniecky RI. *Rasmussen syndrome and long-term response to gamma globulin*. Pediatr Neurol, 14:149-152, 1996
5. Bahi-Buisson N, Villanueva V, Bulteau C, et al. *Long term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis*. Seizure, 16:485-492, 2007

I complessi lenti bifasici (CLB) come possibile marker bioelettrico di processi acuti strutturali del parenchima cerebrale: osservazione di quattro casi con esordio con crisi epilettiche

Are Slow Biphase Waves (SBW) a possible bioelectrical marker of acute structural cerebral events? Report of four cases with acute symptomatic seizures at the onset

D. Grioni, M. Contri*, G. Kullmann

Neuropsichiatria Infantile, Ospedale "S. Gerardo" Monza; *Scuola di Specializzazione in NPI, Università Bicocca, Milano

SUMMARY

SBW, composed of two slow waves with opposite polarity, are described in inflammatory syndromes of the CNS like Rasmussen Syndrome. The authors present four personal observation in which SBW occurred in relation with focal or generalized seizures at the onset of severe structural cerebral event and discuss their relevance in the diagnostic process

Key-words: EEG, SBW, Encephalopathy, Seizures

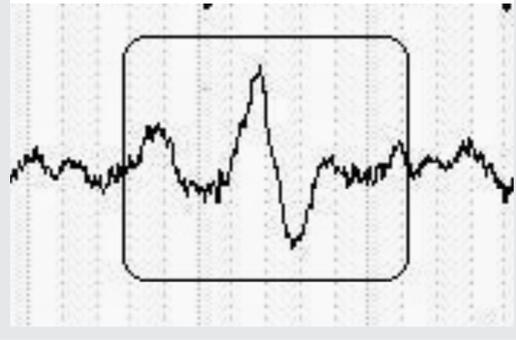
La presenza transitoria all'EEG di figure a morfologia bifasica è stata descritta in corso di encefaliti virali, di AIDS e nella fase prodromica della Sindrome di Rasmussen (RS) da Beaumenoir et al. (1). I complessi lenti bifasici (CLB) sono grafo-elementi bifasici costituiti da due onde pressoché identiche di polarità inversa, di ampiezza media di 150-200 uV, di durata di 500-600 msec, localizzati o disseminati, generalmente sporadici, non periodici. La segnalazione nella RS suggerisce come il riscontro di CLB focali o diffusi nella fase prodromica della malattia possa rappresentare un marker di evoluzione verso l'encefalopatia progressiva. Nelle due osservazioni riportate i CLB compaiono precocemente dopo l'esordio delle crisi epilettiche focali in assenza di lesioni al neuroimaging e scompaiono rapidamente. La comparsa di CLB dopo l'esordio di crisi focali permette di sospettare la natura sinto-

matica delle crisi epilettiche nell'ambito di processi patologici strutturali evolutivi. Nel presente lavoro si riportano quattro osservazioni: in tutti i casi i pazienti hanno presentato transitoriamente CLB focali o diffusi a breve distanza dall'esordio di crisi epilettiche.

Età: 1 anno. Diagnosi: leucemia mieloide acuta (LMA) M5. Crisi focale temporo mesiale prolungata seguita da emiplegia destra. Il tracciato immediatamente postcritico evidenzia attività delta polimorfa sulle derivazioni di sinistra che si arricchisce di CLB focali temporali nove giorni dopo la crisi. TC cranio: diffusa ipodensità della sostanza bianca dei centri semiovali; marcata impregnazione meningea e piale dopo mdc. Evoluzione: recidiva di malattia a livello del SNC.

Età: 14 anni. LMA M0. Comparsa di CLB focali a localizzazione occipitale immediatamente successivi ad una crisi focale occipitale. TC

Figura 1. CLB focale.



cranio: modesta atrofia diffusa. Evoluzione: recidiva di malattia a livello del SNC.

Età 6 anni. Diagnosi: leucemia linfatica acuta (LLA) common. Riscontro di CLB focali a localizzazione temporale sinistra durante una registrazione precedente l'esordio di crisi epilettica generalizzata. RM encefalo: normale. Evoluzione: leucoencefalite multifocale progressiva (LEMP)

Età 12 anni. Diagnosi: probabile encefalite virale, esordio con stato di male e successivo disturbo della coscienza. CLB focali anteriori (Fig. 1), successivamente attività delta polimorfa anteriore. RM encefalo: normale. Esame LCR: PCR positiva per HSV1, 30 cellule. Evoluzione: lento recupero funzionale.

In tutte le osservazioni trova conferma l'ipotesi avanzata nelle osservazioni pubblicate: i CLB sono transitori, hanno una buona correlazione con la iniziale localizzazione delle crisi, si osservano con neuroimaging poco significative, si accompagnano ad un'evoluzione progressiva della malattia in rapporto a eziologie diverse (localizzazione di malattia in due casi di LMA, LEMP in un caso di LLA, probabile encefalite virale).

Nei casi di recidiva SNC in corso di leucemia, si può ipotizzare come la localizzazione neurologica della malattia riproduca il modello dell'encefalite virale perchè i blasti migrano dal circolo nel parenchima con una localizzazione perivascolare; nei casi con elevato numero di cellule nel LCR il quadro clinico può riprodurre quello dell'esordio di encefalite virale, anche se la progressione dei sintomi dipende da altri fattori. Nel caso di LEMP l'osservazio-

ne è coerente con quanto riportato in letteratura in corso di AIDS – quadri entrambi accumulati da immunodepressione – così come nel caso di probabile encefalite virale. In conclusione il riconoscimento dei CLB può aiutare precocemente nell'orientare la ricerca dell'eziologia verso processi strutturali secondari del parenchima cerebrale probabilmente evolutivi. La transitorietà dei CLB potrebbe rappresentare la manifestazione bioelettrica di processi patologici colti all'esordio. Nei casi presentati, come in letteratura, la comparsa dei CLB precede la comparsa di alterazioni di segnale alla RM.

BIBLIOGRAFIA

1. Beaumanoir A, Grioni D, Kullmann G, et al. *Anomalies EEG dans la phase premonitoire du syndrome de Rasmussen. A propos de deux observations.* Neurophysiol Clin; 27:25-32, 1997

Crisi epilettiche seguite da intensa agitazione psicomotoria in corso di encefalite paraneoplastica associata a teratoma ovarico: descrizione di un caso

Epileptic seizures followed by severe psychomotor agitation during paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma: a case report

E. Le Piane, A. Latella, D. Branca, F. Vazzana, U. Aguglia

Centro Regionale Epilessie, Università Magna Graecia, Catanzaro, Azienda Ospedaliera, Reggio Calabria

SUMMARY

We report a 26-year-old woman with no relevant familial or personal antecedents who developed psychiatric symptoms following of delirium, fever (39°C), dysarthria, disorientation, generalized convulsive fits. EEG at entry showed slow background activity with periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDS) on the left hemisphere. The MRI showed light and non specific abnormalities in the white matter of both hemispheres. CSF examination was normal. A few days later: akinetic mutism, pharmaco-resistant partial seizures and central hypoventilation. Transferred on ICU: assisted ventilation, treatment with antiepileptic drugs, steroids and i.v IgG. Test for serum anti NMDAR-Abs gave positive results. Three weeks after entry: progressive improvement of respiratory and neurological status, but appearance of marked psychomotor agitation. A total body CT disclosed a left ovarian teratoma. On April 2008 she had an ovariectomy. Histology confirmed an ovarian teratoma. We conclude that paraneoplastic anti-NMDAR-ab encephalitis should be suspected in young woman presenting with febrile epileptogenic encephalopathy followed by severe psychomotor agitation.

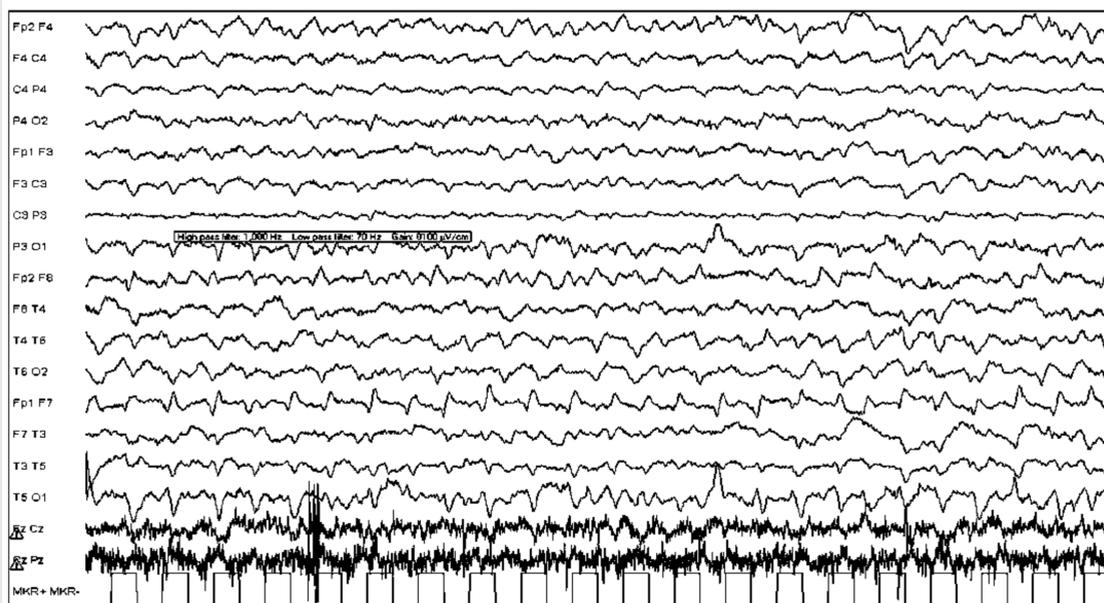
Key-words: Paraneoplastic anti-NMDA receptor encephalitis, Epileptic seizures, Ovarian teratoma

RAZIONALE ED OBIETTIVI

Le turbe neuropsichiatriche sono molto frequenti nel corso delle encefaliti e un loro corretto inquadramento diagnostico è rilevante per i pazienti che giungono in pronto soccorso per la comparsa di anomalie del comportamento. L'encefalite paraneoplastica associata a teratoma ovarico è una sindrome, recentemente descritta in letteratura, causata dalla produzione di anticorpi diretti contro gli eteromeri NR1/NR2B del recettore per l'N-metil-D-aspartato (NMDAR) (1, 2). Tale sindrome colpisce perlopiù giovani donne, esordisce con preminenti sintomi psichiatrici e deficit della memoria cui seguono: rapido declino del livello di coscienza, crisi epilettiche, movimen-

ti involontari, disautonomia ed ipoventilazione centrale (che può richiedere ventilazione assistita per settimane o mesi). Nonostante la severità dei sintomi ed il decorso clinico prolungato, la maggioranza dei pazienti guarisce se la malattia è riconosciuta ed adeguatamente trattata con immunoterapia (corticosteroidi, immunoglobuline/plasma exchange) o con asportazione del teratoma (3). Scopo del presente lavoro è di descrivere una paziente con encefalite paraneoplastica associata a teratoma ovarico il cui decorso clinico è stato caratterizzato da crisi epilettiche seguite da intensa agitazione psicomotoria.

Figura 1. PLEDs in sede emisferica sinistra.



DESCRIZIONE DEL CASO

Donna di 26 anni, con una storia di depressione ed ansia esorditi da alcune settimane, giunge al pronto soccorso per la comparsa di uno stato delirante associato a febbre, progressiva difficoltà a coordinare le parole, fluttuante disorientamento temporo-spaziale e crisi convulsive generalizzate. All'ingresso l'EEG intercricale evidenziava un rallentamento globale dell'elettrogenesi cerebrale con PLEDs sull'emisfero di sinistra (Fig. 1), mentre la RM cerebrale mostrava aree di iperintensità di segnale in T2 e FLAIR nella sostanza bianca dei centri semiovali, in prossimità dei corni occipitali e dei ventricoli laterali, senza presa di contrasto. L'esame del LCR risultava nella norma. La ricerca del DNA (PCR) per HHV-1, HHV-6, HHV-8 e CMV era negativa.

Le condizioni cliniche si aggravavano progressivamente con comparsa di mutismo acinetico, crisi parziali (clonie all'arto inferiore destro, revulsione dei globi oculari, flessione tonica degli arti di destra, versione del capo verso sinistra) secondariamente generalizzate resistenti alla terapia con fenitoina e topirama-

to. Dopo 2 settimane compariva un'ipoventilazione centrale che determinava un trasferimento presso l'U.O. di rianimazione dove la paziente veniva sottoposta a ventilazione assistita ed a terapia con immunoglobuline e corticosteroidi. Dopo circa una settimana si verificava un progressivo miglioramento del quadro clinico con risoluzione dell'insufficienza respiratoria, fluttuante ripresa dello stato di coscienza e buon controllo delle crisi. Nello stesso periodo, tuttavia, comparivano episodi di lunga durata (20-60') caratterizzati da intensa agitazione psicomotoria resistente alla terapia con neurolettici e benzodiazepine. Una video-EEG durante tali episodi evidenziava: assente interazione con l'ambiente, agitazione frenetica caratterizzata da grida, stereotipie vocali con ripetizione di frammenti di parole, stereotipie motorie e manifestazioni ipermotorie (dondolamento, pedalamento, scalciamiento) simili a pseudocrisi. Tuttavia, a differenza di queste ultime, non vi era opposizione all'apertura forzata delle palpebre. L'intensità e la durata di tali episodi andavano progressivamente riducendosi e la paziente veniva dimessa in discrete condizioni cliniche dopo 6 settimane dall'ingresso. Una TC pelvica con e

Figura 2. Teratoma ovarico sinistro.



senza m.d.c., eseguita 5 mesi dopo la dimissione, evidenziava l'esistenza di una lesione eteroplastica annessiale sinistra a contenuto ipodenso lipidico (Fig. 2). L'esame istologico confermava la presenza di un teratoma cistico maturo trifillico. Il dosaggio degli anticorpi anti-HU, anti-YO, anti-RI, anti-VGKC era negativo, mentre il dosaggio degli anticorpi anti-NR1/NR2B nel siero e nel LCR risultava positivo. (Prof. A. Vincent, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford).

CONCLUSIONI

L'improvvisa comparsa di un'encefalopatia febbrile associata a crisi epilettiche seguite da intensa agitazione psicomotoria in una giovane donna devono far sospettare la diagnosi di encefalite paraneoplastica associata a teratoma ovarico.

BIBLIOGRAFIA

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. *Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma*. Ann Neurol, 61:25-36, 2007

2. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. *Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal*. Neurology, 70:504-511, 2008
3. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. *Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79:324-326, 2008

Implicazioni diagnostiche e terapeutiche delle encefaliti limbiche: descrizione di 12 casi con un lungo follow-up

Diagnostic and therapeutic implications of limbic encephalitis: description of 12 cases with a long follow-up

E. Rosati, S. Matà, E. Bizzoco, I. Naldi*, B. Cruciatti[§], S. Paladini, F. Bisulli*, G. Mazzi**, P. Tinuper*, G.C. Muscas

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Ospedale di Careggi, Firenze; *Dipartimento Di Scienze Neurologiche, Clinica Neurologica, Università di Bologna; [§]Servizio di Neurofisiopatologia, Ospedale di Udine; **Servizio Immunotrasfusionale, Ospedale di Pordenone

SUMMARY

Limbic encephalitis (LE) is frequently associated with malignancy. Non-paraneoplastic variants of LE have been described in association with antibodies directed against cell-membrane antigens such as voltage gated potassium channel (VGKC), novel cell-membrane antigens (nCMAG), N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) and the glutamic acid decarboxylase (GAD-Ab). Actually there aren't sufficient data to aid the diagnosis of this disorder and guide its management. We sought to address some of these issues by retrospectively analyzing data on a serie of patients with diagnosis of LE during a 6-year period.

Key-words: Limbic, Non paraneoplastic, Encephalitis

INTRODUZIONE

L'insorgenza acuta o subacuta di deficit mnesici, crisi epilettiche e sintomi psichiatrici, associati ad alterazioni del segnale di RM nelle aree temporo-mesiali, è compatibile con la diagnosi di encefalite limbica (LE) (1). La LE infettiva è tipicamente causata da virus herpetici, incluso l'Herpes Virus-6 (HHV-6) mentre la LE non infettiva è nota come sindrome paraneoplastica a patogenesi autoimmunitaria e può essere associata ad anticorpi (Ac) rivolti contro antigeni neuronali intracellulari. Negli ultimi anni sono stati descritti anche casi di soggetti non associati a tumore in cui sono stati identificati Ac rivolti contro antigeni di membrana [canali del K voltaggio dipendenti (VGKC), novel cell-membrane antigens (nCMAG), il recettore per il N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) e contro l'enzima decarbossilasi del-

l'acido glutammico (GAD)] (2). I criteri diagnostici recentemente concordati di LE paraneoplastica stabiliscono una diagnosi certa se la clinica è compatibile, il tumore è stato identificato, la RM encefalo è tipica e se sono positivi Ac antineurali ben caratterizzati (che possono sostituire la presenza del tumore) (3). La specificità di questi criteri non è però sufficiente a distinguere le forme in cui sintomi "limbici" (p.e. disturbi mnesici o crisi epilettiche) possono presentarsi casualmente associati ad Ac o ad un tumore. D'altra parte i casi di LE clinicamente definita non associati a neoplasia o anticorpo-negativa, non trovano ad oggi una precisa collocazione diagnostica e queste forme potrebbero rappresentare forme differenti e più benigne delle classiche LE paraneoplastica. Allo scopo di fornire ulteriori dati utili all'inquadramento clinico ed evolutivo delle LE riportiamo la casistica da noi osservata.

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti.

Pz	1 F	2 F	3 M	4 M	5 M	6 M	7 F	8 M	9 M	10 F	11 F	12 M
Età insorgenza	47	19	41	65	72	67	86	39	63	58	45	48
Epilessia	X	X		X	X		X		X		X	
Disturbi mnesici	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Disturbi psichiatrici e del sonno (RBD**)	X		X**		X	X		X			X	X
SIADH					X	X			X			
Tiroidite	X						X	X				X
Cellachia		X										
DM		X						X (+-)				
HHV6	X	X										
antiHu				X		X						
Anti VGKC					X			X(+)			X	
antiMa2			X									
Proteina 14.3.3	X						X					
Follow-up (mesi)/ outcome	85=	56=	18+†	22+†	73+	28=†	24+†	48=	28=	26=	8=	12+
Storia di neoplasie			X KT	X KP		X KP	X KM*					X KM*
TP effettuate	PF, Ig	PF, Ig, C			Ig, C	CH	CH	C, Aza				C, CF

=: stabile; +: in progressione; †: decesso; KT: K testicolare; KP: K polmonare; KM: K mammario; PF: plasmaferesi; Ig: immunoglobuline; C: corticosteroidi; Aza: azatioprina; CF: ciclofosfamide; CH: chemioterapia; *: precedente > 5 anni

MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati retrospettivamente i casi di “LE a possibile patogenesi autoimmune” osservati tra il 2001 ed il 2007. I pazienti inclusi presentavano: 1) esordio recente (< 5 anni) di sindrome definita sulla base di almeno uno dei seguenti sintomi: disturbo mnesico a breve termine, crisi epilettiche a fenomenologia limbica, disturbi affettivi o del comportamento; 2) iperintensità temporo-mesiale nelle acquisizioni in T2 o in Flair alla RM encefalo, associata o meno, ad uno dei seguenti Ac nel liquor e/o nel siero: anti Hu, anti Ma/ta, CV2/CRMP5, Anfifisina, VGKC, nCMAG, NMDAR, GAD; 3) non evidenza di malattie

metaboliche, tossiche, infettive (la positività per DNA di HHV6 non è stata considerata criterio di esclusione) o di segni radiologici indicanti un’encefalopatia di diversa origine.

RISULTATI

In 7/12 casi non è stata trovata nessuna neoplasia. Tre LE paraneoplastiche erano negative per la ricerca di Ac antineurali (diagnosi solo clinica e RM). In 4/12 pazienti era presente una tiroidite di Hashimoto, ben compensata all’inizio dei sintomi e con titolo anticorpale stabile durante il decorso clinico, non sensibili al trattamento con corticosteroidi.

Altri disturbi associati sono stati il diabete mellito, la celiachia e la SIADH. La diagnosi differenziale è stata posta verso un esordio precoce di demenza di Alzheimer (n = 2), una malattia da prioni (n = 2, risultati positivi alla Pr 14.3.3. complicando l'interpretazione del quadro clinico). Le terapie immunomodulanti o antineoplastiche non hanno modificato la prognosi. Nessun caso è tornato alle condizioni precedenti l'esordio residuando demenza, un'importante compromissione della memoria, epilessia farmaco-resistente. La presenza di una neoplasia, anche pregressa, è stato un fattore prognostico peggiore (Tab. 1).

CONCLUSIONI

I casi presentati caratterizzano ulteriormente le EL e confermano la possibilità che la sindrome possa presentarsi non associata a neoplasie, sottolineando anche la difficoltà nel differenziarla da patologie di tipo degenerativo e la necessità di criteri diagnostici più stringenti. Emerge inoltre la possibilità di considerare le EL GAD-associate nella diagnosi differenziale di EL, specialmente nel contesto di disordini autoimmunitari polighiandolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Graus F, Saiz A. Limbic encephalitis. *An expanding concept*. *Neurology*, 70(7):500-501, 2008
2. Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al. *Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies*. *J Neuroimmunol*. 2008 Jun 27. (Epub ahead of print)
3. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. *Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force*. *Eur J Neurol*, 13(7):682-690, 2006

Tireopatie autoimmuni ed epilessia: uno studio osservazionale

Autoimmune thyroiditis and epilepsy: an observational study

S. Pro, A. Zarabla, S. Dispenza, F. Randi, P. Pulitano, O. Mecarelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurofisiopatologia, Az. Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

SUMMARY

The effects of epilepsy on thyroid functions is not clearly documented, while the possible endocrine effects of some AEDs, CBZ and OXC in particular, is well known. In this study we evaluated thyroid hormone concentration and antibody assays in patients with epilepsy. Our results suggest a high incidence of autoimmune thyroiditis in epileptic patients, mainly in female, in partial epilepsy and in patients treated with CBZ and OXC.

Key-words: Epilepsy, Thyroid function, Carbamazepine, Oxcarbazepine

INTRODUZIONE

L'incidenza delle tireopatie nella popolazione generale è molto variabile, anche in funzione dell'apporto di iodio alimentare. In particolare, la prevalenza della tiroidite cronica autoimmune è segnalata essere del 2-4%. Pur non esistendo dati precisi di letteratura sulla comorbidità tireopatie ed epilessia (1), ben conosciuta è ad esempio l'encefalopatia di Hashimoto, che si manifesta anche con crisi epilettiche e stati di male non convulsivi in pazienti con tiroidite autoimmune. D'altro canto è ormai accertato che determinati farmaci AE (in particolare CBZ e OXC) sono in grado di indurre modificazioni della funzionalità tiroidea in pazienti peraltro asintomatici (2, 3). Scopo del presente studio, di cui mostriamo alcuni dati preliminari, è stato quello di valutare i livelli degli autoanticorpi e i parametri di funzionalità tiroidea in pazienti epilettici seguiti presso il nostro ambulatorio.

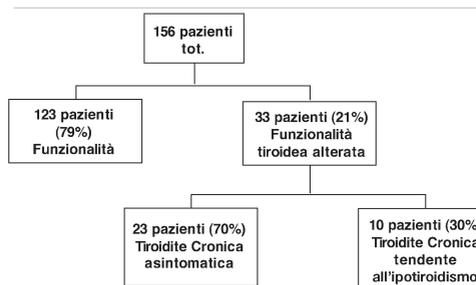
MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati consecutivamente 156 pazienti (91 femmine e 65 maschi; età media $39,4 \pm 15,7$; 87 affetti da epilessia parziale e 69 da epilessia generalizzata), asintomatici sia per ipo- che iperfunzionalità tiroidea. Ai pazienti, oltre ai consueti esami ematochimici di routine sono stati richiesti: FT3, FT4, TSH, ab-antiTPO e ab-antiTG. Sono stati esclusi pazienti con pregressa tireopatia, sintomatica o subclinica. I pazienti con variazioni dei parametri di laboratorio sono stati inviati presso un Centro specialistico per le patologie endocrinologiche. Le variabili analizzate sono state: sesso, tipo di epilessia, mono- o politerapia AE, assunzione o meno di CBZ od OXC.

RISULTATI

Dei 156 pazienti valutati in questo studio (Fig. 1): 123 (79%, Gruppo-A) presentavano parametri di funzionalità tiroidea nella norma, mentre 33 (21%, Gruppo-B) presentavano

Figura 1. Rappresentazione grafica riassuntiva della popolazione in esame.



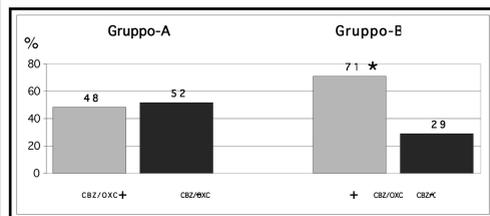
parametri alterati. Dei pazienti del Gruppo-B: 23 pazienti (70%) presentavano solamente valori elevati di ab-antiTPO e ab-antiTG (indici di tiroidite cronica asintomatica), mentre 10 pazienti (30%) presentavano valori elevati di ab-antiTPO e ab-antiTG, con valori di FT4 ai limiti inferiori e TSH ai limiti superiori della norma (indici di tiroidite cronica con tendenza all'ipotiroidismo). I parametri tiroidei nella loro globalità sono risultati più alterati nelle femmine e nei pazienti affetti da epilessia parziale. Nel Gruppo B prevalgono inoltre (rispetto al Gruppo A) i pazienti in trattamento con CBZ o OXC (Fig. 2).

CONCLUSIONI

I risultati preliminari del nostro studio, pur con tutte le sue limitazioni, evidenziano una elevata incidenza di tiroiditi croniche autoimmuni in pazienti affetti da epilessia, più frequenti nelle femmine, nei soggetti con epilessia parziale ed in quelli in trattamento con CBZ o OXC. Questo tipo di valutazione andrebbe quindi esteso a casistiche più ampie, con ricerche autoanticorpali più approfondite. Vista l'elevata incidenza di tiroiditi croniche nei pazienti epilettici lo screening endocrinologico andrebbe, a nostro parere, standardizzato ed effettuato con maggiore sistematicità, anche in considerazione del fatto che disturbi quali sonnolenza, astenia, irritabilità/depressione, etc. (spesso interpretati come eventi avversi della terapia AE) possono invece essere dipendenti da disfunzioni tiroidee.

Figura 2. La tabella (in alto) mostra alcune caratteristiche dei due Gruppi. Il grafico (in basso) evidenzia la ripartizione diversa dei pazienti in terapia con CBZ o OXC

	Sesso		Tipo di epilessia				Terapia	
			Idiop.	Sint.	Gen.	Parz.	Mono-	Poli-
Gruppo A	53%	47%	43%	57%	48%	52%	48%	52%
Gruppo B	19%	81%*	48%	52%	35%	65%*	56%	44%



*p<0,0

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu SQ, Liu XM, Ruan XZ et al. *Changes of thyroid hormone levels in epileptic patients.* J Tongji Med Univ, 14 (2):119-123, 1994
2. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ et al. *Thyroid function in men taking Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate for Epilepsy.* Epilepsia, 42(7):930-934, 2001
3. Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, et al. *Thyroid function in girls with epilepsy with Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate monotherapy and after withdrawal of medication.* Epilepsia 45(3):197-203, 2004

Stato di male frontale a tipo "assenza" come sintomo di esordio nella encefalopatia di Hashimoto

Absence status epilepticus as first manifestation of Hashimoto's encephalopathy

G. Monti*, M. Pugnaghi*, M. Tondelli*, A. Ariatti*, P. Nichelli*, S. Meletti*

*Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; Clinica Neurologica, Nuovo Ospedale Civile "Sant'Agostino Estense", Baggiovara, Modena

SUMMARY

Hashimoto's Encephalopathy is an underrecognized condition, life-threatening, but treatable, and with a fast clinical improvement after steroid therapy. The clinical manifestations are heterogeneous, so the diagnosis is often difficult, and necessarily a diagnosis of exclusion. Epileptic seizures are a frequent onset symptom of Hashimoto's encephalopathy. In medical literature are described case report of Hashimoto's encephalopathy manifested with partial seizures, generalized seizure, or absence. Moreover, there are described few case report about status epilepticus as the first clinical manifestation of Hashimoto's encephalopathy. We described here two cases in which two patients without history of epilepsy, presented absence status epilepticus associated with fluctuating levels of consciousness. Both patients had elevated TSH level and serum antithyroid antibodies (anti-thyroperoxidase antibodies and anti-thyroglobulin antibodies). Neuroimaging, hematological tests, complete rheumatologic panel, tumor markers and cerebrospinal fluid (CSF) analysis were normal. We excluded vascular, metabolic, tumor, and toxic causes. Ictal EEG showed continuously generalized sharp and slow wave, more evident in frontal electrode. Clinically, the patients presented eye-lid myoclonus and absence status. The patient were unresponsive to antiepileptic drug therapy but responded to high intravenous steroid treatment. Screening of serum anti-thyroid antibodies for unexplained encephalopathy with absences is suggested, as early recognition and prompt steroid treatment may lead to a favorable prognosis.

Key-words: Hashimoto's encephalopathy, Absence status epilepticus, Anti-thyroperoxidase antibodies, Steroid

INTRODUZIONE

L'encefalopatia di Hashimoto è una condizione patologica grave, acuta o subacuta, rara, i cui sintomi clinici d'esordio sono molto eterogenei e per tale motivo la sua incidenza risulta, ad oggi, sottostimata. Tale quadro è stato associato ad una tiroidite autoimmune, responsiva alla terapia steroidea. Alcuni casi riportati in letteratura segnalano, come sintomo d'esordio, la presenza di crisi epilettiche, sia convulsive, che parziali, o di stati di male (1, 2). In un caso (3) viene riportato l'esordio, in pieno benessere, di uno stato di male a tipo assenza.

CASISTICA

Caso 1

Paziente di 51 anni ipotiroidea da circa due anni con diagnosi di tiroidite cronica di Hashimoto in terapia sostitutiva. Non storia di epilessia, né di crisi comiziali. Giunge alla nostra osservazione per comparsa di crisi epilettiche subentranti caratterizzate da stati prolungati tipo "assenza", che in alcune occasioni progredivano fino all'irrigidimento tonico dei quattro arti. La registrazione video-EEG ha mostrato un normale tracciato di veglia intervallato a frequenti e prolungate crisi elettrocliniche focali a origine dalle regioni frontali bilaterali (Fig. 1). La paziente è stata trattata

Figura 1. Esempio di crisi a tipo assenza.



con Aurantio con solo parziale risoluzione delle crisi. Contemporaneamente la paziente ha sviluppato un quadro psicotico in cui si alternavano fasi di sopore a fasi deliranti caratterizzate da allucinazioni visive e uditive. L'anamnesi, gli esami ematochimici, rachicentesi e indagini neuroradiologiche (TC e RM encefalo) hanno escluso l'etiologia tossica, metabolica, paraneoplastica e infettiva/inflammatoria dello stato di male non convulsivo. Gli accertamenti endocrinologici hanno mostrato elevati valori di AC anti-TPO e anti-TG.

Caso 2

Paziente di 66 anni senza patologie di rilievo in anamnesi. Giunge alla nostra osservazione per comparsa, in pieno benessere, di episodi di "incantamento" e stato confusionale. Il paziente si presentava rallentato, a tratti disorientato, confabulante con tendenza alla perseverazione. La registrazione video-EEG ha mostrato la presenza di crisi elettro-cliniche focali a origine dalle regioni frontali bilaterali della durata di circa 10-15 minuti, in cui il paziente si presentava con sguardo fisso, non in contatto, incapace di rispondere. Anche in questo caso, l'anamnesi, gli esami ematochimici, rachicentesi e indagini neuroradiologiche (TC e RM encefalo) hanno escluso l'etio-

logia tossica, metabolica, paraneoplastica e infettiva/inflammatoria dello stato di male non convulsivo. Gli accertamenti endocrinologici hanno mostrato elevati valori di TSH, AC anti-TPO e AC anti-TG.

Entrambi i pazienti, nel sospetto di una encefalopatia di Hashimoto, sono stati trattati con metilprednisolone endovenoso ad alte dosi per 5 giorni con completa risoluzione del quadro clinico ed elettroencefalografico in 48 ore. Follow-up a 1 mese in un caso e a cinque mesi nell'altro: i pazienti non hanno presentato crisi comiziali, né stati confusionali, nonostante la sospensione della terapia steroidea.

CONCLUSIONI

Descriviamo due casi clinici di stato di male frontale a tipo "assenza" in cui tutti gli accertamenti ematochimici e strumentali sono risultati negativi, ad eccezione del riscontro di una tiroidite autoimmune, con ottima risposta alla terapia steroidea. Ciò suggerisce la necessità di prendere in considerazione la diagnosi di encefalopatia di Hashimoto ogni volta si presenti un paziente con le caratteristiche cliniche sopradescritte e, dal momento che il miglioramento clinico è strettamente dipen-

dente dalla terapia steroidea, è necessario che tale terapia sia impostata il più rapidamente possibile. In secondo luogo, possiamo ritenere che uno stato di male frontale a tipo assenza, condizione alquanto rara in pazienti non epilettici, possa essere considerato una peculiarità clinica dell'esordio dell'encefalopatia di Hashimoto.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, Pisani F. *Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy*. *Epilepsy & Behavior* 8, 2006
2. Meng-Han Tsai, et al. *Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy*. *Seizure*, 2007
3. McKeon A, McNamara B, Sweeney B. *Hashimoto's encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status*. *J Neurol*, 2004

Autoimmunità e iperomocisteinemia: un ruolo sinergico nell'epilettogenesi dell'età evolutiva?

Autoimmunity and hyperhomocysteinemia: a synergic role in epileptogenesis of childhood?

M. Spanò, G. Di Rosa, D.L. Sgro, D. Campolo, M. Macrì, V. Cigala, C. Olivito, G. Proto, A. Saporoso, G. Tortorella

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

SUMMARY

The immuno-inflammatory response may underlie epileptic disorders. In its turn, hyperhomocysteinemia may synergically sustain the immuno-inflammatory response. 32 patients with epilepsy and autoimmune disorders were recruited, and divided into four subgroups including antiphospholipids syndrome, acute dysseminated encephalomyelitis, Rasmussen syndrome, and others (celiachia, uveitis, lupus). The rate of Hcy and MTHFR polymorphisms was assessed in the whole sample and in the single subgroups. A high rate of Hcy and MTHFR polymorphisms was found in our series. Folates supplementation may coadiuve the antiepileptic treatment in such patients.

Key-words: Hyperhomocysteinemia, Epilepsy, MTHFR, Autoimmune disorders

INTRODUZIONE

Il ruolo dell'infiammazione nel SNC e dei markers pro-infiammatori IL-1beta, TNF alpha, IFN-alpha, IL-6 è già noto in pazienti con epilessia. In molte sindromi epilettiche comprendenti l'encefalite di Rasmussen, la Sindrome di West, la Sindrome di Lennox-Gastaut, o le crisi febbrili, è provato che l'attivazione della risposta immuno-infiammatoria sostiene l'epilettogenesi (1, 2).

L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio indipendente per disordini cardio e cerebrovascolari, correggibile con i folati (3). I polimorfismi più comuni del gene metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR), A1298C e C677T, sono stati riscontrati nel 26% della popolazione generale in Sicilia (4).

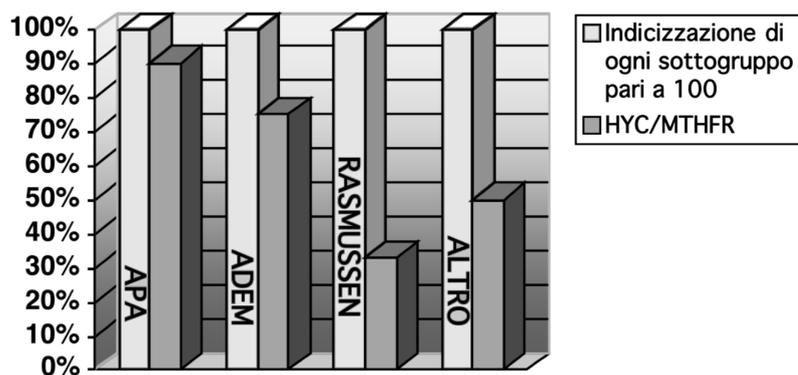
L'iperomocisteinemia è stata riscontrata in pazienti con l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la malattia di Behçet e il LES con o senza anticorpi antifosfolipidi, laddove sembra contribuire alla progressione delle compli-

canze cardiovascolari associate. In tale contesto l'iperomocisteinemia agirebbe come trigger della risposta immuno-infiammatoria modificando la struttura di specifiche proteine e inducendo la formazione di neoantigeni tessuto-specifici. A sua volta la reazione immuno-infiammatoria per se contribuirebbe all'incremento dei livelli di omocisteina (5). Abbiamo valutato retrospettivamente la frequenza di iperomocisteinemia e polimorfismi del gene MTHFR in bambini con epilessia e disordini autoimmunitari.

MATERIALI E METODI

Trentadue bambini (età 4-18 anni) (55% M) sono stati reclutati retrospettivamente nella popolazione di bambini epilettici seguiti presso la nostra UOC dal 2004 al 2007. Il campione è stato suddiviso in sottogruppi in relazione alla diagnosi: 70% sindrome da anticorpi antifosfolipidi, 15% encefalomielite acuta disseminata,

Figura 1. Pazienti con HYC e polimorfismi MTHFR nei vari sottogruppi.



10% encefalite di Rasmussen, 5% altre patologie disimmuni (celiachia, uveite, lupus). I livelli ematici di omocisteina e l'esame molecolare per la ricerca dei polimorfismi del gene MTHFR sono stati valutati in tutti i pazienti. La frequenza di iperomocisteinemia e polimorfismi del gene MTHFR è stata valutata nel campione in toto e nei vari sottogruppi (Fig. 1).

RISULTATI

L'88% del campione in toto presentava iperomocisteinemia e polimorfismi del gene MTHFR. La distribuzione della frequenza nei vari sottogruppi è stata del: 90% nel gruppo dei bambini con epilessia e sindrome da anticorpi antifosfolipidi, 75% nel gruppo dei bambini con encefalomielite acuta disseminata, 33% nel gruppo con encefalite di Rasmussen, 50% nel gruppo dei bambini con altre patologie disimmuni (Fig. 1).

DISCUSSIONE

La frequenza di associazione tra disordini autoimmunitari e iperomocisteinemia correlata a polimorfismi del gene MTHFR è risultata significativa nella popolazione di bambini con epilessia da noi esaminata. Tale riscontro potrebbe suggerire il ruolo sinergico dei processi infiammatori e della risposta immuno-mediata nei disordini autoimmunitari con l'ipe-

romocisteinemia, nel sostenere l'epilettogenesi. Il dosaggio dell'omocisteina plasmatica e la ricerca dei polimorfismi del gene MTHFR potrebbero essere indicati in tutti i pazienti con epilessia e disordini autoimmunitari giacché la successiva supplementazione con folati potrebbe contribuire alla riduzione del trigger epilettogenico e coadiuvare l'azione del trattamento antiepilettico e antiinfiammatorio. Ulteriori studi su ampie popolazioni sono necessari per supportare quanto da noi osservato.

BIBLIOGRAFIA

1. Vezzani A, Granata T. *Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence*. *Epilepsia*, 46:1724-1743, 2005
2. Choi J, Koh S. *Role of brain inflammation in epileptogenesis*. *Yonsei Med J*, 49:1-18, 2008
3. Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. *Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17:8-16, 2008
4. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Redlund M, et al. *Geographical and ethnic variation of the 677C > T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide*. *J Med Genet*, 40:619-625, 2003
5. Lazzerini P, Capecci PL, Selvi E, Lorenzini S, Bisogno S, Galeazzi M, Laghi Pasini F. *Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity*. *Autoimmunity Reviews*, 6:503-509, 2007

Evoluzione a lungo termine di un caso di sindrome di Landau-Kleffner (LKS)

Long-term evolution in a case of the Landau-Kleffner syndrome

V. Colamaria

Area di Neurologia e Neurofisiopatologia dell'Età Evolutiva, AULSS 20, Verona

SUMMARY

A 26 years old woman who completely recovered from LKS, suffered from psychotic symptoms and oral-ocular-systemic manifestations of Sjogren syndrome as a possible second autoimmune disease.

Key-words: Landau-Kleffner syndrome, Psychosis, Sjogren Syndrome, Autoimmunity

INTRODUZIONE

Bambini affetti da epilessia possono presentare un'afasia acquisita (1); l'evoluzione della convulsività è positiva mentre è meno favorevole la prognosi del linguaggio con deficit anche persistenti in età adulta (2). È stata ipotizzata una possibile eziopatogenesi autoimmune (3, 4) per via di casi che presentava riacensioni di malattia legate al peggioramento del quadro EEG (5) ed indotte da malattie intercorrenti di tipo infettivo-infiammatorio. Viene qui presentata un caso tipico di SLK (età attuale 30 anni e 1 mese) che, guarita completamente dell'epilessia e con perfette competenze linguistiche – brillante universitaria della facoltà di lingue – ha manifestato altre due condizioni morbose autoimmuni.

CASO CLINICO

S.M.A., nata il 13.04.78; familiarità positiva per Disturbo della Personalità di tipo Impulsivo (padre) e per artrite reumatoide nella madre, comparsa a breve distanza da guarigione da TBC. Gravidanza e parto nella norma, sviluppo staturponderale e psicomotorio nella

norma. Prima crisi certa a 9 mesi con deviazione del capo verso sinistra, cui seguono altre crisi focali nonostante terapia con PB; dall'età di 2 anni, in concomitanza con introduzione della CBZ, comparsa di atassia, assenze atipiche, mioclonie, e regressione del linguaggio con perdita completa della produzione dopo un iniziale periodo di mancata comprensione dello stesso. Dai due anni problemi anche di ematuria ed enuresi (clamidia?). Prima nostra visita ai 4 anni e ½: quadro EEG di POCs a partire da doppia focalità indipendente temporale con alterna prevalenza di lato. Dopo tentativo infruttuoso con gammaglobuline, ai 5 anni ciclo di idrocortisone con remissione del quadro EEG-clinico. Terapia successiva di mantenimento con VPA e NZP; ultima crisi all'età di 11 anni e 3 mesi; menarca a 13 anni e 5 mesi. A luglio 2004 (26 anni) presenta clinica diagnosticata in ambiente psichiatrico come Sindrome Delirante o Psicosi Paranoide (cod. F 22.0, ICD-10 dell'O.M.S.); concomita congiuntivite; viene trattata con CBZ e risperidone, psicoterapia individuale e familiare. In quel periodo vengono eseguite alcune indagini tra le quali segnaliamo: ANA + > 1:640 con aspetto flocculare, ENA + con SSA > 100, IgG 1570 mg/dl (751-1560); RNM-

Encefalo negativa; PET-encefalo: ipometabolismo temporale destro. Da allora la situazione è stata contenuta con la terapia sovraindicata, salvo lievi fluttuazioni. Ad un test di biorisonanza sarebbe emersa la clamidia trachomatis come agente etiologico. A luglio 2007 comparsa di sintomi di astenia, dolori alle articolazioni delle dita delle mani con acrocianosi, sensazione di secchezza agli occhi e alla bocca. Sulla base anche di VES 33 (< 12), ANA + 1:320 anticentromero, 2 antiDNA nativo +++, + SSA e SSB, FR 134 (0-20), gammaglobuline al 21,9% (11-21) pari a 19 g/dl (0,7-17) è diagnosticata connettivite sistemica (verosimile Sindrome di Sjogren) e stabilita terapia con prednisone, omeprazolo, idroxiclorochina e pentoxifillina.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Si conferma la prognosi favorevole dell'epilessia nella SLK e, in S.M.A., anche del linguaggio. Sul piano medico generale però questo caso documenta la possibilità di sviluppare ulteriori malattie che si basano su uno stesso meccanismo autoimmune post-infettivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Landau WM, Kleffner FR. *Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children*. Neurology, 7:523-530, 1957
2. Mantovani JF, Landau WM. *Acquired aphasia with convulsive disorder: course and prognosis*. Neurology, 30:524-529, 1980
3. Nevsimalova S, Tauberova A, Douthik S, et al. *A role of autoimmunity in the etiopathogenesis of Landau-Kleffner syndrome?* Brain Dev, 14:342-345, 1992
4. Connolly AM, Chez M, Streif EM, et al. *Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy*. Biol Psychiatry, 59:354-363, 2006
5. Lanzi G, Veggiotti P, Conte S, et al. *A correlated fluctuation of language and EEG abnormalities in a case of the Landau-Kleffner syndrome*. Brain Dev, 16:329-334, 1994

Lesioni cortico-sottocorticali a livello temporo-polare, temporo-mesiale e temporo-insulare si associano a crisi epilettiche in pazienti con sclerosi multipla

Cortical-subcortical lesions near the temporal pole, the temporal horn of lateral ventricle and the insular cortex are associated with epileptic seizures in patients with multiple sclerosis

R. Rizzi*, G. Zuccoli*, L. Motti*, M. Bondavalli*, N. Marcello*

*U.O. Neurologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; *Dipartimento di Diagnostica per immagini-Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

SUMMARY

Epilepsy is three to six times more frequent in multiple sclerosis (MS) than in the general population. Seizures can occur during relapses and are associated with cortical-subcortical inflammatory lesions. It has been suggested that provoked seizures are a direct consequence of new MS lesion formation in the cortico-subcortical region, but chronic epilepsy is presumably related to the structural damage and by permanent reorganization of brain structure near the chronic plaques. The focal cortical atrophy on Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans was also considered to be related to the possible ictal symptomatogenic zone in addition to the cortical-subcortical lesions. Why some new cortical MS lesions can change into epileptogenic chronic plaques and others do not is unknown. We describe the clinical, neurophysiologic and MRI features of 7 patients (5 females, 2 males) affected by MS relapsing-remitting (RR) and epileptic seizures. In all the 7 patients it has been possible to detect cortical-subcortical lesions near the temporal pole, the temporal horn of lateral ventricle and the insular cortex.

Key-words: Multiple sclerosis, Seizures, Epilepsy, Cortical-subcortical lesions, Temporal pole, Medial temporal lobe, Insular cortex, Focal cortical atrophy

INTRODUZIONE

La prevalenza di crisi epilettiche nei pazienti con sclerosi multipla (SM) è 3-6 volte superiore rispetto alla popolazione generale (1, 2). Le crisi possono comparire all'esordio oppure nel corso della malattia. Si ritiene che le crisi siano correlate a lesioni infiammatorie cortico-sottocorticali che sono state o che sono clinicamente attive (2-5).

MATERIALI E METODI

Descriviamo le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e neuroradiologiche (Tab. 1)

di 7 pazienti (5 femmine e 2 maschi) affetti da SM recidivante-remittente (R-R), di età compresa fra 34 e 60 anni (età media: 44 anni), con età di esordio della SM compresa fra 17 e 43 anni (età media: 33 anni) ed età di esordio delle crisi compresa fra 8 e 50 anni (età media: 37 anni).

La Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) dei pazienti varia da 2.5 a 8.5 (media 4.5). Solo in 2/7 pazienti la EDSS è ≥ 6.5 mentre in 5/7 pazienti la EDSS è ≤ 4 . Dei 7 pazienti: 2 hanno sospeso i trattamenti specifici per la SM, 2 effettuano terapia immunomodulante (natalizumab), 1 paziente è stato trattato con novantrone e 2 pazienti sono in terapia con azatioprina.

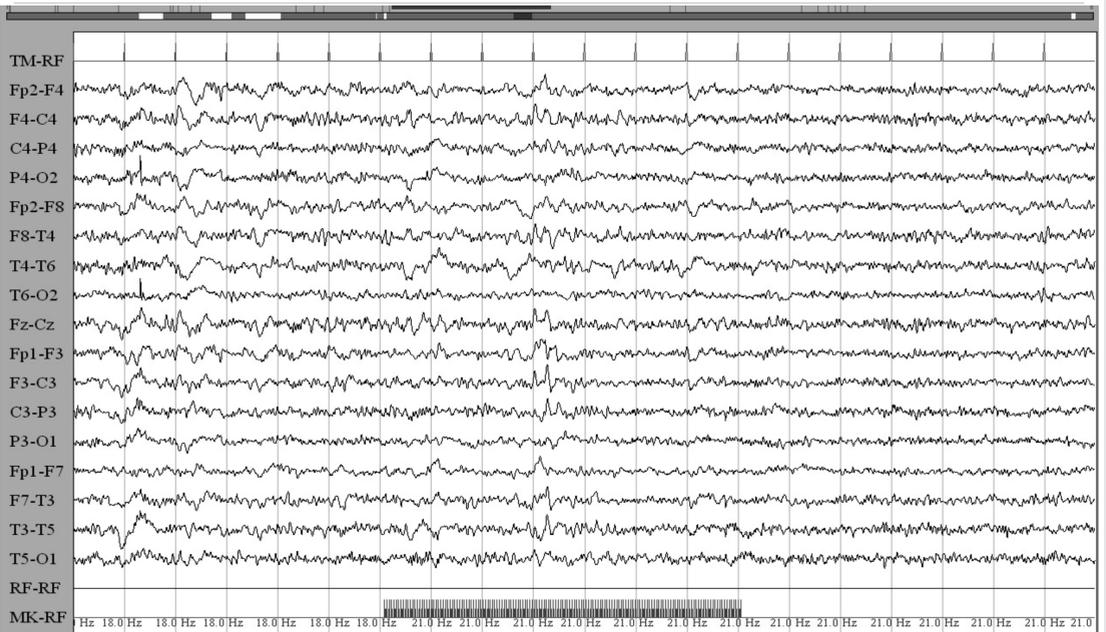
Tabella 1. Riassunto delle caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e neuroradiologiche dei pazienti affetti da SM con crisi epilettiche.

N° Pz	S	Età 1° poussée	Età 1° crisi	Età SM	Durata E	Durata SM	Tipo di crisi	Frequenza crisi	RM	EEG	EON	EDSS MS	Terapia MS	Terapia	
1	Z.L.	F	47	17	44	30	3	Stati di male non convulsivi	1 ogni 1-2 mesi fino al 7/1/2008 (ora in controllo)	Lesioni cortico-sottocorticali coinvolgenti polo temporale bilat; insula posteriore sx e sostanza grigia corno temporale sx non attive	PO F-T sinistre e diffuse	Paraparesi	6.5	Sospesa	LIG 125 mg LP 2.3-3.2 mcg/ml
2	D.A.	F	60	43	50	17	10	Crisi focali con afasia, pdc e possibile caduta	Pluri-mensile	Lesione cortico-sottocorticale e atrofia temporale sx attiva	POL T SN	Note afasiche, lieve atassia	2.5	Azatioprina	OXCA 1200 mg LP 24 mcg/ml
3	I.C.	M	45	25	43	20	2	2 Crisi tonico-cloniche generalizzate (Dicembre 2006 e aprile 2007)	2 crisi poi controllo dal 16/4/2007	Lesioni cortico-sottocorticali coinvolgenti polo temporale, regione Temporo-mesiale bilat e insula dx attiva	OL bi-temp	Paraparesi e atassia	3.5	Azatioprina	CBZ 400 mg LP 3.5 mcg/ml
4	C.M.	F	43	25	42	18	1	Crisi focale secondariamente generalizzata poi stato di male emiclonico destro	1° crisi poi controllo dal 26/06/2007	Lesioni diffuse della s. bianca emisferica sopra e sottotemporale coinvolgenti le regioni temporo-polari e temporo-mesiali bilat + atrofia corticale non attive	POL T-C sinistre e diffuse	Tetraparesi, afasia, disfasia, incontinenza sfinterica	8.5	Sospesa	PHT 300 mg LP 32.1-31.2 mcg/ml + LIG 200 mg LP 1.9-2.8 mcg/ml
5	R. MR.	F	34	31	33	3	1	Crisi tonico-clonica generalizzata	1° crisi luglio 2007	Lesioni diffuse temporo-polari, temporo-mesiali bilat e insulare dx non attive	Theta bilat	Emisindrome sensitivo-motoria destra	4	Nafalizumab	Nessuna
6	M.L.	M	44	32	39	12	5	Crisi focali secondariamente generalizzate con transitorio aggravamento emparesi destro	1° crisi 13/07/2003	Lesione parietale sx attiva. Lesione temporo-polare dx non attiva	Theta puntuto bilat (sx > dx)	Monoparesi destra	4	Novartrone	Nessuna
7	M.M.	F	40	32	8	8	32	GM in epilessia generalizzata idiomatica (assenze in età infantile poi GM dai 13 ai 22 poi silenzio clinico fino ai 37 anni)	Dai 37 anni 2 crisi T-C-G	Lesioni cortico-sottocorticali temporo-polari e temporo-mesiali bilat non attive	PO generalizzate	Emisindrome sensitiva sinistra	3	Nafalizumab	PB 100 mg LP 15.85 mcg/ml

Figura 1. Paziente 1: EEG critico.



Figura 1 bis. Paziente 1: EEG intercritico.



RISULTATI

Dei 7 pazienti: 2 hanno avuto una crisi isolata (focale con secondaria generalizzazione) e non

sono in terapia (paziente 5 e paziente 6), 5 effettuano un trattamento profilattico antiepilettico cronico con controllo delle crisi in 4/5. In due pazienti le crisi si sono manifestate con stato di

Figura 2. Paziente 1: RM. Lesioni cortico-sottocorticali del polo temporale.

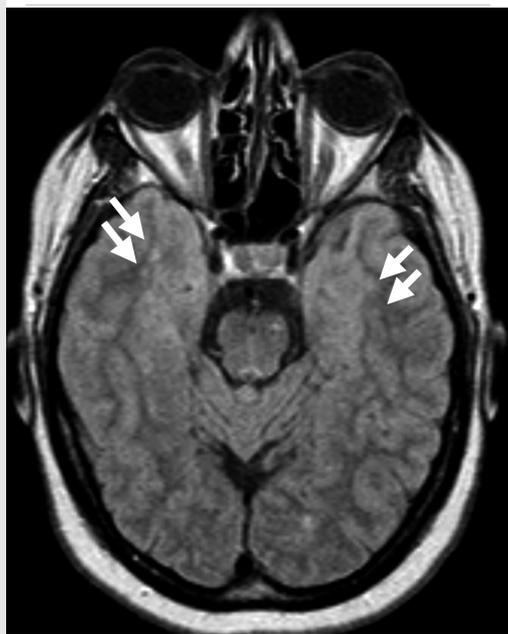
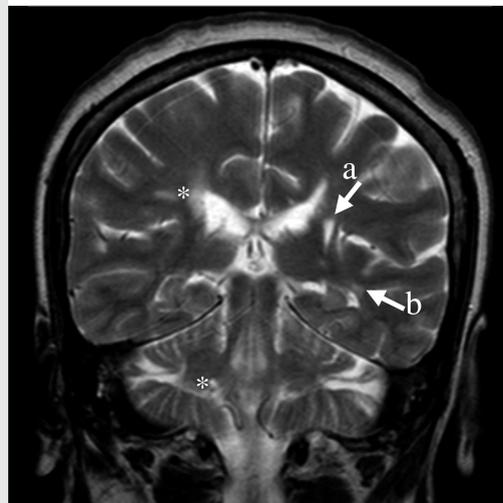


Figura 2 bis. Paziente 1: RM. **A:** area necrotica a livello dell'insula posteriore; **B:** placca corticale nella s. grigia del corno temporale (*altre placche).



male epilettico rispettivamente non convulsivo in un caso (paziente 1) (Fig. 1 e 1 bis, 2 e 2 bis) ed emiconvulsivo nell'altro caso (paziente 4). In 1 paziente (paziente 2) le crisi (di tipo focale) persistono nonostante la terapia a frequenza plurimensile. In tutti i pazienti è stato possibile documentare la presenza di lesioni cortico-sottocorticali in sede temporo-polare, temporo-mesiale o temporo-insulare (Fig. 2 e 2 bis). In due pazienti (pazienti 2 e 3), uno dei quali con crisi persistenti nonostante il trattamento farmacologico (paziente 2) vi è l'evidenza di assunzione patologica di mdc a livello di una lesione temporale. In quest'ultimo caso (paziente 2) coesiste inoltre atrofia corticale focale a livello temporale mentre un'atrofia corticale diffusa si evidenzia nella paziente con più marcata disabilità alla EDSS (paziente 4).

In uno (paziente 6) dei due pazienti con unica crisi, l'episodio critico era correlato ad una placca attiva a livello parietale sn pur coesistendo una lesione in regione temporale destra davanti al corno temporale del ventricolo laterale. Nella paziente (paziente 7) in cui l'esordio delle crisi epilettiche aveva preceduto l'esordio della SM, affetta da epilessia generalizzata

idiopatica con assenze in età infantile e crisi di GM in età post-puberale, le crisi sono ricominciate dopo un silenzio clinico di 15 anni.

CONCLUSIONI

La presenza di lesioni cortico-sottocorticali specie a livello temporo-polare, temporo-mesiale e temporo-insulare in pazienti con SM R-R può predisporre allo sviluppo di crisi epilettiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. *Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland.* *Epilepsia*, 40:745-747, 1999
2. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, et al. *Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis.* *J Neurol*, 255(4):581-586. Epub 2008 Jan 31, 2008
3. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, et al. *Seizures in multiple sclerosis.* *Epilepsia*, 42:72-79, 2001
4. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. *Seizures in multiple sclerosis.* *Epilepsia*, Mar 10 (Epub ahead of print), 2008
5. Smith BJ & Elisevich K. *Surgical treatment of intractable epilepsy attributable to multiple sclerosis.* *Neurology*, 51:606-608, 1998

Disturbo cognitivo, alterazioni dell'umore e crisi parziali in soggetto con isoelettrofocusing compatibile con produzione intratecale di immunoglobuline e RM encefalo negativa

Cognitive deterioration, mood disorder, and focal seizures in paediatric patient with antibodies production within central nervous system and normal brain MRI

S. Gambarà*, A. Perini*, A. Tiberti*, L. Giordano*

*U.O. Neuropsichiatria Infantile, Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

We describe a case of a child with a transient neurological disorder with focal seizures. The cerebrospinal fluid examination showed antibodies production within central nervous system. No viral particles or bacteria were found in cerebrospinal fluid. No lesion were found by brain NMR.

Key-word: Focal seizures, Link index, Steroid

INTRODUZIONE

Numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che vari mediatori dell'infiammazione sono presenti nell'encefalo, nel liquido cerebrospinale e nel sangue di soggetti con crisi epilettiche (1). Inoltre è stato ampiamente descritto come la reazione infiammatoria e immune sia coinvolta nella patogenesi dei disturbi neurologici associati ad epilessia (2).

MATERIALI E METODI

Una bambina di 9 anni, con anamnesi muta, in apparente benessere, in veglia, presenta cinque episodi critici, in sei giorni, caratterizzati da parziale alterazione del contatto, sensazione di nausea, rossore al volto, sensazione di calore, deviazione della rima orale e/o del capo a sinistra, automatismi orali, vomito, di circa 5-10 minuti di durata. A sei giorni dall'e-

sordio dei sintomi inizia valproato di sodio fino a 20 mg/Kg. La paziente ha eseguito ripetute registrazioni video-EEG-poligrafiche ed è stata sottoposta ad esami clinici, di laboratorio e strumentali finalizzati all'inquadramento diagnostico.

RISULTATI

L'esame neurologico ha mostrato instabilità posturale al Mingazzini I, con fugace perdita del tono muscolare distale all'arto superiore sinistro e slivellamento di pochi cm, modesto deficit nella dorsiflessione della mano sinistra e del quarto- quinto dito. La valutazione cognitiva (WISC-R) ha mostrato un QI borderline sia nelle prove verbali che nelle prove di performance. La bambina presentava comportamento iperattivo e piuttosto disinibito rispetto all'abituale. L'EEG intercritico ha mostrato fino al decimo giorno dall'esordio una condi-

zione bradiritmica parieto-temporo-occipitale destra e successivamente parossismi focali a tipo OP-OL, POL sulle medesime regioni. La RM encefalo, a sette giorni dall'esordio delle crisi, è risultata normale. La rachicentesi, eseguita dopo 14 giorni dall'esordio, ha mostrato la presenza di 20 leucociti/mmc, con proteine e glucosio liquorali nella norma. Lo studio del liquor per virus neurotropi, mediante PCR, è risultato negativo, così pure l'esame colturale. L'isoelettrofocusing ha mostrato la presenza di un discreto numero di bande oligoclonali di IgG liquorali con indice di Link pari a 1.0.

Dopo dieci giorni dall'esordio e dopo cinque giorni dall'inizio della terapia con valproato è stato ottenuto il controllo delle crisi epilettiche, ma la bambina continuava a presentare le alterazioni cognitivo-comportamentali e neurologiche. Dopo rachicentesi è stato iniziato trattamento con metilprednisolone e.v. 500 mg/die per tre giorni, poi a scalare.

Dopo cinque giorni dall'inizio della terapia steroidea si è osservato miglioramento del quadro neurologico e comportamentale.

Al follow-up ad un mese la paziente è risultata asintomatica e presentava obiettività neurologica normale. Il suo EEG mostrava parossismi focali temporo-parieto-occipitali con tendenza alla diffusione controlaterale.

A due mesi dall'esordio la valutazione cognitiva ha mostrato un QIT = 99, nella norma.

A quattro mesi dall'esordio la bambina continua ad essere asintomatica, la RM encefalo di controllo è normale; l'EEG mostra occasionali anomalie lente focali. Sono stati eseguiti accertamenti per escludere una malattia autoimmune. La visita oculistica con studio del fondo oculare e della camera anteriore è risultata nella norma, il dosaggio degli autoanticorpi ANA, ENA, ANCA è risultato negativo, l'elettroforesi delle proteine e il dosaggio delle immunoglobuline è normale. Prosegue terapia con VPA.

ma nervoso centrale nel meccanismo patogenetico del disturbo e si discute l'opportunità della terapia corticosteroidica, associata alla terapia antiepilettica. Inoltre, in base a tali considerazioni, si discute l'eventuale precoce sospensione del trattamento farmacologico con valproato.

BIBLIOGRAFIA

1. Vezzani A, Granata T. *Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical evidence*. *Epilepsia*, 46: 1724-1743, 2005
2. Choi J, Koh S. *Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis*. *Yonsei Med J*, 49:1-18, 2008

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nonostante sia rimasta sconosciuta l'eziologia del quadro clinico, si ipotizza il coinvolgimento della risposta immunitaria a carico del siste-

Manifestazioni parossistiche non epilettiche correlate ad infezioni da streptococco beta emolitico di gruppo A

Non epileptic paroxysmal manifestations associated with streptococcal infections

R. Epifanio*, N. Zanotta*, S. Borini*, M. Molteni*, C. Zucca*

*U.O. Neurofisiopatologia, *U.O. Neuroriabilitazione 2, IRCCS "E. Medea", Bosisio Parini (LC)

SUMMARY

We reported 5 patients admitted to our evaluation for sub-acute onset of paroxysmal movements misdiagnosed as epileptic seizures. Serum antistreptolysin titers were elevated in all the patients and clinical features improved after an adequate antibiotic treatment. We suggest a possible correlation between streptococcal infection and neuropsychiatric symptoms as described in PANDAS.

Key-words: Streptococcal infection, PANDAS, Autoimmune disease, Sydenham chorea

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle patologie neuropediatiche a eziologia autoimmune è stata identificata un'entità clinica definita PANDAS (Pediatric Auto-immune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections). Pur essendo stati proposti (1) i criteri diagnostici clinici per questa patologia sono ancora oggetto di discussione: l'eventuale presenza di varianti, anche associate ad alterazioni EEG (2) e le indagini di laboratorio specifiche per la conferma diagnostica.

MATERIALI E METODI

Riportiamo 5 pazienti (4 maschi e 1 femmina), età media di 5,4 anni, dei quali abbiamo rivisto la storia clinica, il dato EEG video-poli-grafico, quello neuroradiologico e gli esami di laboratorio.

RISULTATI

Tutti i pazienti hanno presentato manifestazioni parossistiche motorie associate a un disturbo del sonno o a disturbi psichici. In 4 casi le manifestazioni sono state registrate in videopoligrafia senza evidenza di correlato elettro-clinico, in 2 pazienti erano presenti anomalie parossistiche intercritiche. Tutti i soggetti avevano un valore elevato di TAS, in 4 anche il tampone faringeo era positivo per infezione streptococcica. Il trattamento con terapia antibiotica ha determinato in tutti i pazienti un significativo miglioramento del quadro clinico. Il follow-up varia tra 2 mesi e 6 anni.

CONCLUSIONI

Abbiamo descritto i dati relativi a 5 pazienti giunti alla nostra osservazione per la presenza di manifestazioni parossistiche che sono entrate in diagnosi differenziale con l'epilessia. L'esclusione della natura epilettica degli

episodi è avvenuta nella maggior parte dei casi dopo la registrazione video-EEG. In un soggetto è stata fatta la diagnosi di corea di Sydenham. Nei restanti casi abbiamo posto l'ipotesi diagnostica di PANDAS, malgrado i sintomi non rispondano appieno ai criteri proposti da Swedo et al. Consideriamo a favore di questa ipotesi: l'andamento episodico dei fenomeni presentati, la loro apparente correlazione con un'infezione streptococcica e la significativa risposta alla terapia antibiotica. I dati a sfavore sono: i caratteri "atipici" dei disturbi del movimento (in particolare l'assenza di tic), l'assenza di disturbi ossessivo-compulsivi ed, in un caso, l'età precoce d'insorgenza. Sono state peraltro descritte forme varianti di PANDAS (3, 4) caratterizzate da quadri che si avvicinano per caratteristiche ai nostri casi clinici. La difficoltà diagnostica, risiede a nostro avviso, nella mancanza di un test di laboratorio specifico. Non viene considerato significativo ai fini diagnostici (3) la presenza di uno specifico aptotipo (D8/17), che supporta l'ipotesi di una predisposizione genetica ed inoltre alcuni autori (5) non considerano un indice certo anche il rilievo di anticorpi anti-neuroni dei gangli della base.

BIBLIOGRAFIA

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. Am J Psychiatry, 155:264-271, 1998
2. Maegaki Y, Akaboshi S, Inagaki M, Takeshita K. *Unilateral involuntary movement associated with streptococcal infection: neurophysiological investigation*. Neuropediatrics, 31:70-74, 2000
3. Pavone P, Parano E, Rizzo R, Trifiletti RR. *Auto-immune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: Sydenham corea, PANDAS and PANDAS variants*. J Child Neurol, 21:727-736, 2006
4. Di Fazio MP, Morales J, Davis R. *Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: a PANDAS variant*. J Child Neurol, 13(10):516-518, 1998
5. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. *Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls*. Neurology, 65:1701-1707, 2005

Epilessia e anti-GAD nei pazienti con DMT1: esiste un link?

Epilepsy and anti-GAD in T1DM: looking for a link

M.M. Mancardi, A. Giannattasio*, P. Striano°, G. Prato, N. Minuto*, M.G. Baglietto, R. Gaggero, E. Veneselli, G. D'Annunzio*

U.O. Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessia, Istituto G. Gaslini, Genova; °Clinica Pediatrica, Servizio di Diabetologia, Istituto G. Gaslini, Genova; *Neurologia, Università Federico II, Napoli

SUMMARY

Anti-GAD antibodies may decrease the conversion into GABA with outweighing of excitatory neurotransmitters. Anti-GAD are mainly implicated in the pathogenesis of type 1 diabetes, but have been recently described in association with focal epilepsy. We retrospectively investigated frequency and type of epilepsy among diabetic patient series (n = 286) followed at our Hospital, with the attempt to find a correlation with serum anti-GAD. Seven patients presented idiopathic/cryptogenic epilepsy: 4 of the generalized type, 2 focal and 1 with epileptic encephalopathy (4/7 were positive for anti-GAD).

Key-words: Glutamic acid decarboxylase antibodies, Type 1 diabetes mellitus

INTRODUZIONE

Anticorpi anti-glutamico decarbossilasi (GADA) hanno ruolo patogenetico primario nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1) e sono stati segnalati in forme di epilessia focale farmacoresistente (1, 2). Recentemente inoltre è stato riportato un incremento di oltre 4 volte del rischio di DMT1 in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica (3). GADA potrebbero ostacolare la sintesi del GABA con abbassamento della soglia epilettogena (2).

MATERIALI E METODI

Analisi retrospettica di soggetti con DMT1 e sospetta epilessia seguiti c/o Servizio di Diabetologia Gaslini (n = 286, 3-28^a, età media esordio DM 7,65^a, DS 4,25) con esclusione delle forme sintomatiche da lesioni cerebrali non correlate al diabete (n = 3). 12/286 (4,2%) hanno presentato episodi di tipo comiziale; di questi sono state analizzate:

caratteristiche cliniche, laboratoristiche (glicemia post-crisi; GADA con R.I.A.) e strumentali (EEG, TC e/o RM).

Scopo ultimo della nostra analisi è la ricerca di una correlazione tra presenza e tipo di epilessia e positività dei GADA sierici in questa casistica.

RISULTATI

In 5/12 evidenza di convulsioni sintomatiche in ipoglicemia ($G \leq 60$ mg/%; errore somministrazione di Ins; risposta a glucagone): 4/5 hanno effettuato il dosaggio GADA, positivo in 2/4 (50%).

In 7/12 caratteristiche clinico-EEG compatibili con diagnosi di epilessia (≥ 2 crisi spontanee e ricorrenti; ≥ 1 crisi quando associate a alterazioni EEG parossistiche e inserito subito antiepilettico): 6 idiopatiche, 4 generalizzate e 2 focali, 1 con evoluzione in encefalopatia epilettica (esordio a 3 anni di epilessia parziale continua, con lesione focale transitoria alla RM e positività di GADA sierici/liquorali,

Figura 1. Caso con EE: esordio EPC: tremore 6-7 Hz AS sinistra; asimmetria EEG con rallentamento sulle derivazioni posteriori di destra. RM con iperintensità in T2 di ippocampo destro (regredito 1 mese dopo).

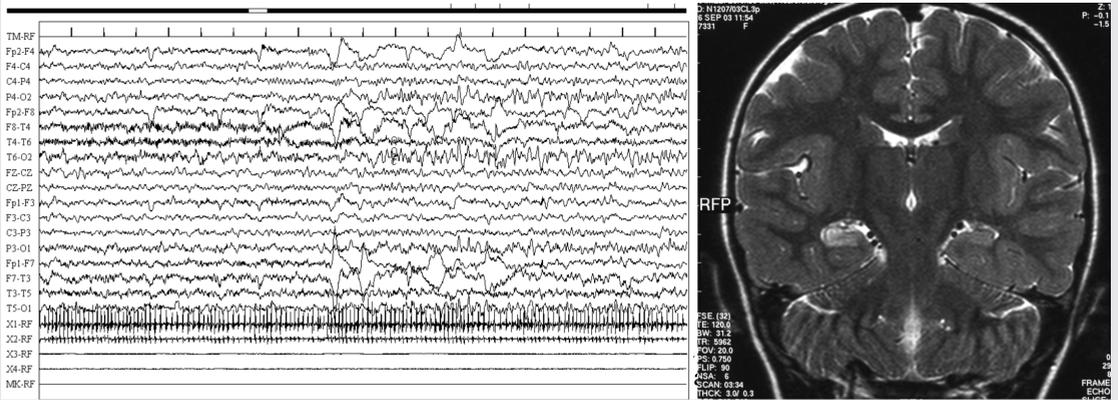


Figura 2. Caso con EE: EEG sonno 4 anni dopo esordio EPC. CSWS con maggiore espressività fronto-centro-temporale destra.



Fig. 1; dopo periodo di benessere di 18 mesi comparsa epilessia focale farmacoresistente e deterioramento EEG fino a CSWS, Fig. 2). 4/7 mostravano positività dei GADA alla diagnosi di DM (57%).

DISCUSSIONE

Il 70-80% dei pazienti con DMT1 mostrano positività dei GADA, quindi i nostri risultati non sembrano suggerire un'associazione tra epilessia e GADA all'interno della nostra casistica. L'alta frequenza di epilessia riscontrata

(7/286 + 3/286 considerando anche le forme lesionali escluse *ab initio*: 3,5%) potrebbe riflettere un'errata attribuzione diagnostica (ad es. diagnosi di epilessia in quadri di convulsioni da ipoglicemia) o un bias di selezione (fascia d'età con più forme idiopatiche; Centro Ospedaliero con casi complessi e/o affetti da più patologie).

Un solo paziente ha mostrato una forma grave di epilessia in cui i GADA liquorali potrebbero aver giocato un ruolo determinante nell'evoluzione. Sei soggetti hanno invece presentato un decorso benigno con crisi rare e/o farmacosenesibili.

Il ruolo "epilettogeno" dei GADA nei casi descritti senza DM rimane ancora poco chiaro e non si può escludere che rappresentino un marker aspecifico di risposta immunologica (2). Nei soggetti con DMT1 in cui il riscontro di GADA circolanti è marker comune di malattia non sembra esistere una correlazione con un maggior rischio di epilessia.

Studi longitudinali e prospettici potrebbero chiarire l'esistenza di un effettivo legame tra DMT1 ed epilessia ed eventualmente spiegare i meccanismi alla base di tale associazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Yoshimoto T, Doi M, Fukai N, et al. *T1DM and drug-resistant epilepsy: presence of high titer of anti-GAD in serum and cerebrospinal fluid*. Intern Med 44(11):1174-1177, 2005
2. Kanter IC, Huttner HB, Staykov D, et al. *Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus*. Epilepsia 49(5):914-920, 2008
3. McCorry D, Nicolson A, Smith D, Marson A, Feltbower RG, Chadwick DW. *An association between T1DM and idiopathic generalized epilepsy*. Ann Neurol, 59:204-206, 2006

Epilessia "infiammatoria" cronica: un caso di difficile inquadramento sindromico

Chronic Inflammatory epilepsy: a case of difficult diagnosis

S. Cappanera, N. Zamponi, E. Cesaroni, L. Porfiri, T. Granata*

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti, Ancona; SOD Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale Contro L'Epilessia Infantile; *Divisione Neuropsichiatria Infantile Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta", Milano

SUMMARY

Chronic cellular inflammation closely associated with epilepsy without an active infection is a hallmark of Rasmussen encephalitis (RE). RE has typical and defining features lacking in other rare epilepsy who also have neocortical lymphocytes without an identifiable cause. We report the case of a patient who has heterogeneous features similar to, yet with differences from, RE. Literature review of chronic cellular inflammatory epileptic encephalopathy cases also similar to RE discloses important differences that may reflect idiosyncratic reactions and pace of the disease rather than a different disease.

Key-words: Rasmussen encephalopathy, CNS vasculitis in children, Partial motor seizures

INTRODUZIONE

Le infezioni cerebrali che causano crisi epilettiche si associano a infiammazione corticale ma le infiammazioni meningee e neocorticali associate a disordini epilettici cronici in cui non sia individuabile una infezione acuta sono descritte solo nell'encefalite di Rasmussen. Essa si presenta solitamente nei bambini con un decorso abbastanza tipico da permettere una diagnosi clinica. I bambini sviluppano un'epilessia parziale continua, caratteristiche anomalie EEG che di solito iniziano nelle regioni frontocentrali e un insulto citotossico (mediato dai linfociti T) che spesso evolve in 3-5 anni verso una atrofia cerebrale unilaterale (1-3).

I casi con esordio in età adulta hanno generalmente un decorso più benigno (4).

È opinione comune che l'encefalite di Rasmussen sia una patologia virale o autoimmune che coinvolge tutte le aree di un emisfero cerebrale. Esiste un piccolo gruppo di pazienti con un disordine epilettico cronico e con una meningoencefalite o encefalite cronica con caratteri-

stiche che differiscono da quelle delle encefaliti virali e che non rispettano i criteri diagnostici per l'encefalite di Rasmussen.

MATERIALI E METODI

Presentiamo il caso di una paziente di 13 anni che all'età di 12 anni ha iniziato a manifestare crisi subentranti, in veglia e in sonno, caratterizzate da fissità dello sguardo, mancata responsività, midriasi, scialorrea, rossore al volto, automatismi buccali, lenta flessione e adduzione dell'arto superiore destro. L'anamnesi familiare della paziente risultava positiva per endocrinopatie e celiachia. L'anamnesi fisiologica era negativa.

Per l'elevata ricorrenza degli episodi critici venivano effettuati vari tentativi terapeutici senza beneficio (CBZ; DZP; MDZ; PB; CLB; CNZ; LZP; LEV; DPH; ACTH; Prednisone; Igvena).

Nei mesi successivi l'esordio del quadro clinico si verificavano anche episodi accessuali di parestesie o sintomatologia dolorosa all'arto superiore e/o inferiore destro.

RISULTATI

Nel corso dei vari ricoveri venivano eseguite varie indagini di approfondimento diagnostico di cui segue una sintesi.

Gli esami ematochimici comprensivi delle ricerche anticorpali (Ab anti GLUR3; anticardiolipina; anti DNA; antinucleo; anti "ANCA") risultavano nella norma.

Gli indici coagulativi (comprensivi di proteina C, proteina S, didimero, Ab anti ENA, mutazione di Leiden) mettevano in evidenza solo un lieve aumento dell'Antitrombina terza.

L'indagine liquorale evidenziava la presenza di alcune bande oligoclonali.

Il fundus oculi risultava nella norma così come apparivano negativi gli studi PEV; ERG; BAEP; SEP; ENG.

L'EEG mostrava la presenza, su una attività di fondo ben organizzata sull'emisfero di destra, più instabile, depressa e irregolare a sinistra, anomalie lente ed epilettiformi frontali destre nonché crisi parziali subentranti a partenza dalla regione frontocentrotemporale sinistra.

La TC encefalo evidenziava la presenza di minima ipotrofia del lobo frontale sinistro e di una irregolare ipodensità in sede insulare e frontale sinistra a livello cortico-sottocorticale.

Le numerose indagini di RM encefalo – Angio-RM dimostravano: "aree di atrofia interessanti a gradini successivi la corteccia e la sostanza bianca sottocorticale del giro retto, del giro cingolato, del polo frontale con l'opercolo frontale e della regione insulare e temporale superiore di sinistra. Trombosi di alcune vene superficiali della convessità in sede parietale". L'angiografia cerebrale evidenziava la presenza di trombosi di alcuni vasi corticali (probabili differenti stadi del medesimo fenomeno patologico).

Lo studio PET cerebrale mostrava aree di ipermetabolismo ictali e peri-ictale in sede frontale sinistra e zone di attivazione metabolica a livello sottocorticale da riferire verosimilmente a fenomeni di recruitment ictale.

A distanza di un anno e cinque mesi dall'esordio della malattia, si sviluppava, dal punto di vista neuropsicologico, uno sfumato deficit delle funzioni cognitive consistente in disturbi

dell'attenzione e dell'apprendimento, difficoltà nella comprensione e produzione verbale. Non si rendeva manifesto invece un deficit motorio consistente.

CONCLUSIONI

Il quadro clinico della paziente e il riscontro, a livello di neuroimaging, di un solo emisfero coinvolto ci avevano condotto inizialmente ad un'ipotesi diagnostica di encefalite di Rasmussen. Il riscontro radiologico di trombosi venosa e di alterazioni interessanti prevalentemente le regioni corticali, l'assenza di un deficit motorio a distanza di più di un anno dall'esordio clinico e di un quadro EEG tipico dell'encefalite di Rasmussen hanno suggerito l'ipotesi di una primitiva vasculite cerebrale interessante un solo emisfero su base infiammatoria o autoimmune o di una forma di encefalite cronica focale da inquadrare nell'ambito dello spettro di manifestazioni cliniche dell'encefalite di Rasmussen (1-3).

BIBLIOGRAFIA

1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. *Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis. A European consensus statement.* Brain, 128:454-471, 2005
2. Rhodes RH, Lehman RM, Wu BY, Roychowdhury S. *Focal Chronic Inflammatory Epileptic Encephalopathy in a Patient with Malformation of Cortical Development, with a Review of the Spectrum of Chronic Inflammatory Epileptic Encephalopathy.* Epilepsia, 48(6):1184-1202, 2007
3. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. *The natural history of Rasmussen's encephalitis.* Brain, 125:1751-1759, 2002
4. Andermann F, Farrell K. *Early onset Rasmussen's syndrome: A malignant, often bilateral form of the disorder.* Epilepsy Research, 70S: S259-S262, 2006

Malattia infiammatoria cronica del SNC e stati di male ricorrenti: un caso di difficile inquadramento

Chronic inflammatory disease of CNS and recurrent convulsive status: a case difficult to describe

M.S. Vari, M.M. Mancardi, M.G. Baglietto, R. Gaggero, G. Prato, E. Veneselli, M.G. Marazzi*

Neuropsichiatria Infantile, Istituto "G. Gaslini", Genova; *Clinica Malattie Infettive, Istituto "G. Gaslini", Genova

SUMMARY

We describe the clinical history of a 14 year old girl who presented recurrent focal and generalized seizures in association with fever. The patient presented seizures frequently associated with fever and characterized by left side hemilateralization with Todd's paresis. At the age of 5 years she presented convulsive status epilepticus which resulted in permanent left hemiparesis. During the following years, focal, myoclonic and generalized seizures, and recurrent convulsive status epilepticus occurred. Treatment with corticosteroids, immunoglobulins and antiepileptic drugs was successful in convulsive status epilepticus. Neuroimaging findings were suggestive of possible vasculitis.

Key-words: Primary vasculitis, Children, Convulsive status, Angiography

INTRODUZIONE

Le vasculiti del SNC rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie rare, caratterizzate da una lesione infiammatoria della parete vascolare. La diagnosi è spesso difficile per l'aspecificità dei dati clinici e dei reperti strumentali. L'approccio clinico deve tenere conto di molti elementi con diverso peso ai fini della diagnosi e del trattamento, vista la disponibilità di terapie efficaci anche per patologie a decorso spesso sfavorevole.

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una bambina di 14 anni con episodi critici focali e generalizzati ricorrenti frequentemente associati a rialzo termico, esorditi all'età di 7 mesi.

Il quadro TC già a 1 anno e mezzo dimostrava multiple diffuse calcificazioni puntiformi sottocorticali e in corrispondenza dei nuclei della base; gli esami RM ripetuti longitudinalmente

evidenziavano in acuto lesioni di tipo infiammatorio e successivi esiti di possibile origine vascolare, tuttavia l'esame angio-RM nei primi anni di vita non rilevava significative variazioni del flusso a carico dei principali tronchi arteriosi.

A 5 anni e mezzo, in seguito ad un episodio di stato di male, è residuata emiparesi sinistra. Da allora il quadro clinico si è caratterizzato per la presenza di frequenti stati di male in associazione a rialzi febbrili, in rare occasioni associati a leucopenia e piastrinopenia transitoria, con esiti neurologici temporanei e/o permanenti. A 5 e a 11 anni l'esame liquor effettuato in acuto dimostrava danno di barriera con attivazione macrofagica. Accertamenti per infezioni del SNC, patologie autoimmuni e disimmuni, metaboliche e mitocondriali (MELAS) e per linfocitocitosi emofagocitica sono risultati non significativi. Il trattamento con corticosteroidi in acuto ad alte dosi risultava il più efficace per la risoluzione degli stati di male, con mantenimento in cronico di politerapia antiepilettica e cicli di immunoglobuline endovena.

Recenti esami di angio RM hanno dimostrato

diffusa paucità dei rami periferici delle arterie silviane bilateralmente, con aspetto ad “albero spoglio”, avvalorando l'ipotesi di una natura vascolare del quadro.

CONCLUSIONI

Il caso clinico risulta di difficile inquadramento diagnostico e soprattutto di difficile gestione terapeutica (1). In discussione vengono prese in considerazione le possibili diagnosi differenziali, di cui la più probabile risulta essere quella di vasculite primitive del SNC (2,3) ad eziologia immuno-mediata. La gravità e la pesante prognosi delle vasculiti del SNC rendono talvolta necessario l'inizio di una terapia specifica anche con quadri clinici incompleti (4,5).

BIBLIOGRAFIA

1. Uthman I. *Pharmacological therapy of vasculitis: an update*. *Curr Opin Pharmacol*, 4:177-182, 2004
2. Siva A. *Vasculitis of nervous system*. *J Neurol*, 248:451-468, 2001
3. Fauci SA. *The vasculitis syndrome*. In: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill, pp. 1956-1968, 2001
4. West SG. *Central nervous system vasculitis*. *Curr Rheumatol Rep*, 5:116-127, 2003
5. Bensler SM, De Veber G, Hawkins C, et al. *Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease*. *Arthritis & Rheumatism*, 2005

Encefalite limbica paraneoplastica in donna con teratoma ovarico: un caso clinico

Paraneoplastic Limbic Encephalitis in a woman with ovarian teratoma: a case report

E. Fallica*, V.C. Monetti*, E. Antiga*, E. Cesnik*, V. Govoni*, G. De Santis*, M.R. Tola*

Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, *U.O. di Neurologia, U.O. di Clinica Neurologica, °Azienda Ospedaliera-Universitaria "S. Anna", Ferrara

SUMMARY

We present the case of a young woman who developed a rapid progressive cognitive impairment and behavioural disorders associated with refractory status epilepticus. The symptomatology improved after IGIV. Extensive diagnostic examinations showed only an ovarian teratoma. The data suggested she probably suffered from a paraneoplastic limbic encephalitis.

Key-words: Paraneoplastic, Limbic encephalitis, Autoimmune, seizures

INTRODUZIONE

L'encefalite limbica (LE) è una sindrome disimmune caratterizzata dall'insorgenza acuta-subacuta di stato confusionale, alterazione della memoria a breve termine, manifestazioni psichiatriche, deterioramento cognitivo e crisi epilettiche (1). Per lo più di origine paraneoplastica associata a microcitoma polmonare, linfoma di Hodgkin, tumore della mammella e disembrionogenetici (teratomi maturi o immaturi) con positività ad anticorpi specifici. Di recente è stato enfatizzato il ruolo di anticorpi contro i canali del potassio a voltaggio dipendenti e contro i recettori NMDA (2). L'evoluzione clinica può essere favorevole se la diagnosi è precoce e il trattamento tempestivo basato sull'asportazione del tumore e sulla terapia immunomodulante. Presentiamo un caso clinico di LE.

CASO CLINICO

Nell'aprile 2006 è stata ricoverata presso la Neurologia di Ferrara una donna di 25 anni, di

nazionalità greca, per la comparsa di crisi parziali arresto del linguaggio con generalizzazione secondaria, ricorrenti nell'arco di poche ore. Assente una storia personale e familiare di epilessia. Nel mese antecedente il ricovero la paziente aveva presentato alcuni episodi di agitazione psicomotoria e aggressività. Al momento del ricovero l'obiettività neurologica, la TC encefalo, l'EEG e gli esami ematochimici erano negativi. Nei giorni immediatamente successivi si verificavano numerose altre crisi parziali complesse e l'EEG mostrava un discreto diffuso rallentamento dell'attività elettrocorticale e numerose anomalie epilettiche in sede fronto-centro-temporale bilaterale tendenti a diffondere. Ripetuti esami liquorali con ricerca di eventuali infezioni virali, batteriche, fungine e della proteina 14.3.3 così come diverse RM encefalo risultavano nella norma. Venivano inoltre esclusi disordini metabolici, endocrinologici, immunologici. La TC total body mostrava la presenza di un teratoma nell'ovaio di destra. Le condizioni cliniche della paziente deterioravano rapidamente con comparsa di stato confusionale, psicosi acuta con atteggiamenti

mento negativistico, fenomeni dispercettivi, idee deliranti, sporadiche mioclonie multifocali e fluttuazioni del contatto e della vigilanza. In tale contesto anche le crisi epilettiche parziali descritte divenivano più frequenti sino a divenire pluriquotidiane ed esitare in stato epilettico refrattario. Tale condizione rendeva necessario il ricovero in terapia intensiva dove venivano tentate diverse terapie compresi farmaci anestetici (propofol e tiopentone) senza beneficio. Lo stato epilettico si è infatti protratto per circa 15 giorni con manifestazioni cliniche “a minima” (mioclonie palpebrali e piccoli twitching facciali) e EEG critico con aspetti di multifocalità. Configurandosi il sospetto di una LE potenzialmente suscettibile alle terapie immunomodulanti si è deciso di effettuare terapia con IgEV alla dose di 0.4 mg/kg/die per 5 giorni ottenendo entro 7 giorni l’interruzione dello stato epilettico. La terapia è stata ripetuta con cicli mensili di mantenimento. Nell’arco di alcuni mesi si assisteva ad un graduale e progressivo miglioramento del quadro clinico generale, in particolare delle manifestazioni psichiatriche e delle funzioni cognitive.

CONCLUSIONE

Disordini cognitivi, disturbi comportamentali e crisi epilettiche sono frequente manifestazione clinica di encefaliti immunomediate, anche paraneoplastiche.

Il caso presentato, per caratteristiche cliniche, sintomi psichici, drammaticità dell’evoluzione e stato epilettico refrattario interrotto solo dalla terapia con IgEV può rientrare nell’ambito di una encefalite limbica verosimilmente paraneoplastica sostenuta da teratoma ovarico. In accordo con altre segnalazioni della letteratura, quindi si va ad aggiungere alle ormai non rare descrizioni di LE a prognosi favorevole conseguente ad un precoce riconoscimento e una tempestiva immuno-terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Schott JM. *Limbic encephalitis: a clinician's guide*. Practical Neurology, 6:143-153, 2006
2. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. *Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis*. Brain, 127:701-712, 2004

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

Tema libero

6 giugno 2008

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

Predizione di crisi epilettiche da EEG di pazienti affetti da epilessia del lobo frontale

Epileptic seizure prediction for patients affected by frontal lobe epilepsy

U. Aguglia*, N. Mammone*, F. La Foresta*, A. Latella*, E. Le Piane*, F. C. Morabito*

*DIMET, Università Mediterranea di Reggio Calabria; °Centro Regionale Epilessie, Università Magna Graecia di Catanzaro, Presidio Riuniti, Reggio Calabria

SUMMARY

Seizures had been considered unpredictable and sudden events until a few years ago. The Scientific Community began being interested in epileptic seizure prediction during '70s: some results in literature showed that seizures were likely to be stage of an epileptogenic process rather than an unpredictable and sudden event. Therefore a new hypothesis was proposed: the evolution of brain dynamics towards seizures was assumed to follow this transition: inter-ictal \rightarrow pre-ictal \rightarrow ictal \rightarrow post-ictal. Most of research is focused on intracranial EEG analysis. Recent works from the authors focused on predictability from scalp EEG instead. In particular, they report results about the estimation of the entrainment between critical electrode sites of scalp EEG from epileptic patients: the convergence of STLmax profiles appears detectable also from scalp EEG and this convergence appears linked to the state of the epileptic brain. Moreover, the trend of the convergence allows for the automatic detection of the electrodes involved in the process leading to the seizure. ATSWA (Adaptive Threshold Seizure Warning Algorithm) is an advance seizure warning algorithm that is based on the estimation of STLmax convergence. In order to test ATSWA over scalp EEG, the technique was here implemented and tested over three scalp EEG recordings from patients (A, B, C) affected by partial frontal lobe epilepsy, the average duration was 37 min for patients A and B, whereas the duration for patient C was 5 hours. The technique succeeded in issuing a warning before every seizure, with a warning horizon of 5 min for patient A, 12 for B and of 21.8 min and 101.8 min, for the two seizures of patient C. The technique also automatically selected as critical the electrodes in the focal area. ATSWA seems to be able to detect changes also in the dynamics of scalp EEG as well as to infer information about the critical area, however, further work is required in order to quantify the performance of the technique over long recordings including many seizures.

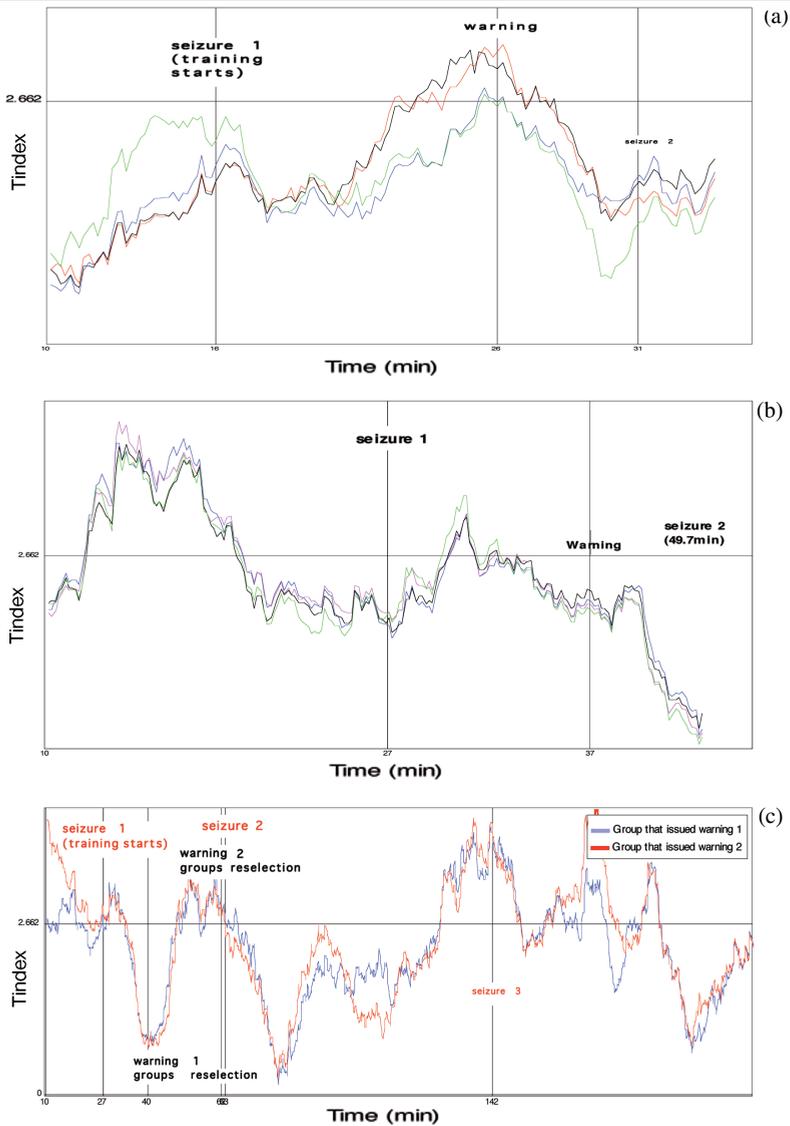
Key-words: EEG, Largest Lyapunov exponent, Focal seizures, Absence seizures

INTRODUZIONE

La predizione delle crisi epilettiche è un ambizioso obiettivo le cui implicazioni andrebbero ben oltre la predizione stessa dell'evento crisi. L'ipotesi che la crisi sia un meccanismo di reset innescato dal cervello al culmine di un processo complesso sta infatti ormai soppiantando l'antica visione della crisi come evento imprevedibile e improvviso. Recenti lavori in letteratura riguardano lo studio dell'entrainment (convergenza fra i profili Short-Term Maximum Lyapunov Exponent (STLmax) di "gruppi critici" di elettrodi [1]) fra i canali critici dell'EEG di superficie di pazienti epilettici:

si è mostrato infatti come da EEG di superficie sia possibile stimare la convergenza dei profili STLmax e come tale entrainment appaia consistente con lo stato del cervello epilettico rispetto all'esordio di una crisi (2). Un successivo lavoro mostra come la tecnica ATSWA (Adaptive Threshold Seizure Warning Algorithm), basata su STLmax e stima dell'entrainment, sia stata implementata e applicata al tracciato EEG di un paziente affetto da epilessia parziale e a due tracciati di un paziente affetto da assenze (3). Obiettivo di questo lavoro è studiare le prestazioni della tecnica di predizione ATSWA su EEG, di media e lunga durata, di pazienti affetti da epilessia del lobo frontale.

Figura 1. Andamento dell'indice T dei gruppi critici di elettrodi selezionati automaticamente dall'algoritmo di predizione e monitorati in tempo reale per rilevare eventuali transizioni critiche del cervello verso una crisi. L'indice T è relativo a: (a) paziente A; (b) paziente B; (c) paziente C.



MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati i tracciati di 3 pazienti (paziente A, paziente B, paziente C) con epilessia del lobo frontale diagnosticata: paziente A affetto da epilessia focale criptogenetica di origine frontale, paziente B e paziente C affet-

ti da epilessia focale del lobo frontale. La diagnosi di tipo di epilessia è stata effettuata seguendo i criteri della ILAE (1989) (4). Lo studio è stato condotto su un tracciato di 34 minuti nel paziente A, su un tracciato di 50 minuti nel paziente B e di 5 ore nel paziente C. Per l'analisi ATSWA è stata eseguita una fase di training (selezione dei gruppi critici di elet-

trodi) sui 20 minuti di attività EEGrafica a cavallo della prima crisi ed un'analisi predittiva sulle crisi successive.

RISULTATI

I risultati dell'analisi sono mostrati in Fig. 1. Il paziente A ha avuto una crisi al 16° minuto dall'inizio della registrazione ed una successiva crisi al 31° minuto. ATSWA ha avviato il self-training all'esordio prima crisi, estrapolando i gruppi critici al 26° minuto. Monitorando i gruppi critici da quel momento in poi, ATSWA ha emesso un warning (Tindex sotto soglia critica) al minuto 26, ovvero 5 minuti prima della seconda crisi. Il gruppo responsabile del warning risultava essere composto dagli elettrodi: Fp1, Fp2, F7, F8, T3. Quindi le zone del focolaio, i lobi frontali, risultavano essere critici prima dell'esordio della crisi.

Il tracciato del paziente B presenta una crisi al 27° minuto (crisi di training) ed una successiva crisi al 49.7° minuto. ATSWA ha terminato il training al minuto 37 ed emesso un warning nello stesso istante, quindi 12.7 minuti prima della crisi. Gli elettrodi del gruppo responsabile del warning sono stati: Fp1, Fp2, F7, F3, P4. Il tracciato del paziente C presenta una crisi al minuto 27 (crisi di training) e due successive crisi al minuto 62 e 142, rispettivamente. ATSWA ha terminato il training al minuto 37 ed emesso un primo warning al minuto 40, quindi 21.8 minuti prima della crisi successiva. Gli elettrodi del gruppo responsabile del warning sono stati: Fp2, F4, C4, P4, F8 1, 2, 3, 4, 9. Emesso il primo warning, l'algoritmo ha attivato la procedura di rifelezione degli elettrodi critici da monitorare e ha immediatamente iniziato un nuovo monitoraggio, che ha avuto come esito l'emissione di un nuovo warning al minuto 63. Una nuova crisi si è verificata al minuto 142.4, quindi 79 minuti dopo l'emissione del secondo warning. Gli elettrodi del gruppo responsabile del warning sono stati: F4, C4, P4, F3, F8 2, 3, 4, 6, 9.

CONCLUSIONI

Questi risultati rafforzano l'ipotesi che anche da EEG di superficie sia possibile prevedere le crisi epilettiche, sfruttando la teoria del caos e STLmax in particolare, e che sia possibile individuare automaticamente gli elettrodi coinvolti nei processi che portano alla crisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Iasemidis LD, Shiau DS, Chaovallitwongse W., Sackellares JC, et al. *Adaptive epileptic seizure prediction system*. IEEE Trans Biomed Eng, 50:616-627, 2003
2. Mammone N, Aguglia U, La Foresta F, Latella A, Morabito FC. *Quantificazione delle dinamiche spazio-temporali dell'EEG di superficie di pazienti affetti da epilessia*. Boll Lega It Epil, Vol. 133/134, pp. 17-18, 2006
3. Mammone N, Aguglia U, Campolo M, Fiasché M, et al. *Analisi dell'EEG di superficie per la predizione delle crisi epilettiche*. Boll Lega It Epil, 136/137:19-20, 2007
4. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia, 30:389-399, 1989

Mapping dell'entropia per la localizzazione dell'attività epilettiforme

Entropy mapping for epileptiform activity localization

A. Latella[°], N. Mammone[°], U. Aguglia[°], F. La Foresta[°], E. Le Piane[°], F.C. Morabito[°]

[°]DIMET, Università Mediterranea, Reggio Calabria; [°]Centro Regionale Epilessie, Università Magna Graecia di Catanzaro, Presidio Riuniti, Reggio Calabria

SUMMARY

In this paper a new EEG mapping, based on entropy, is introduced to study the synchronization of the electric activity of neuronal sources in the brain. An abnormal synchronization (abnormal order) can result in an epileptic seizure and Renyi's entropy was proposed to measure this order. An EEG dataset from a patient affected by frontal lobe epilepsy was analysed. Entropy showed a very steady spatial distribution and a clear relationship with the region of seizure onset.

Key-words: EEG, Mapping, Renyi's Entropy

INTRODUZIONE

Numerosi dati sperimentali e clinici hanno accertato che le crisi epilettiche sono legate ad un'ipersincronizzazione dell'attività elettrica cerebrale: misurare in tempo reale tale sincronizzazione e mapparla sullo scalpo potrebbe svelare importanti aspetti dell'evoluzione del cervello verso una crisi (1). L'entropia è un parametro matematico che consente di stimare il grado di "ordine" di un sistema e potrebbe essere in grado di fornire informazioni circa l'ipersincronizzazione dell'attività EEG. Obiettivo di questo lavoro è stimare l'entropia di tracciati EEG di un paziente affetto da epilessia parziale, mappare in 2-D la distribuzione dell'entropia sullo scalpo e osservarne le eventuali relazioni con l'attività epilettiforme e con il focolaio, dalla fase inter-critica fino a quella post-critica.

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati due tracciati a 19 canali di un paziente affetto da epilessia focale criptogenetica di origine frontale. La diagnosi di tipo

di epilessia è stata effettuata seguendo i criteri della ILAE (1989) (3). I tracciati, della durata di 32 minuti, includevano rispettivamente due e tre crisi. I tracciati sono stati analizzati calcolando l'entropia secondo Renyi (2) su finestre non sovrapposte della durata di un secondo. L'entropia è stata poi mappata in 2-D ed è stato creato un filmato che mostra l'evoluzione temporale del mapping a partire dalla fase post-critica di una crisi fino ad arrivare alla fase critica della crisi successiva (un esempio di filmato è disponibile al link: <http://neurolab.ing.unirc.it/portale/video/20080131-movie.avi>). Un esempio di mapping tridimensionale dell'entropia è mostrato in Fig. 1. Per valutare per quanto tempo ciascun elettrodo fosse stato associato a valori alti/bassi di entropia, si è stimato, per ogni finestra di tracciato analizzata, quali fossero i 4 elettrodi associati ai più alti livelli di entropia e i 4 elettrodi associati ai più bassi livelli. Il tempo è mostrato in Fig. 2 sotto forma di istogramma: l'asse delle ascisse rappresenta l'etichetta numerica dell'elettrodo e l'asse delle ordinate rappresenta il tempo in percentuale rispetto alla durata totale del tracciato.

Figura 1. Alcune immagini esplicative del mapping tridimensionale dell'entropia durante: (a) fase inter-critica; (b) fase critica crisi 1; (c) fase critica crisi 2; (d) fase critica crisi 3.

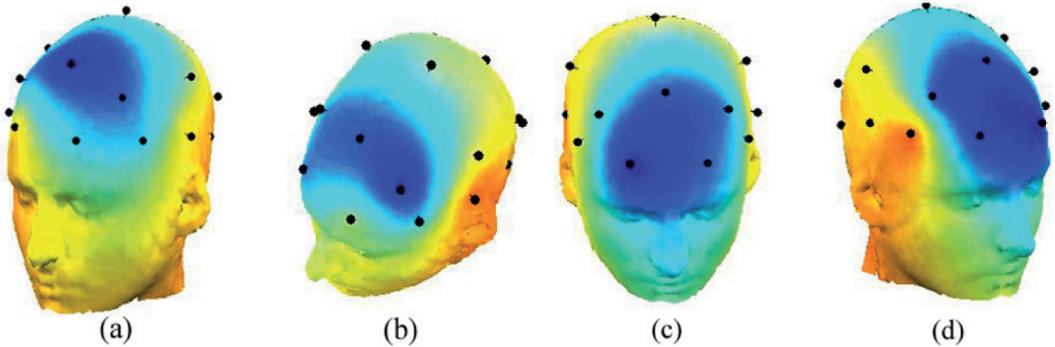
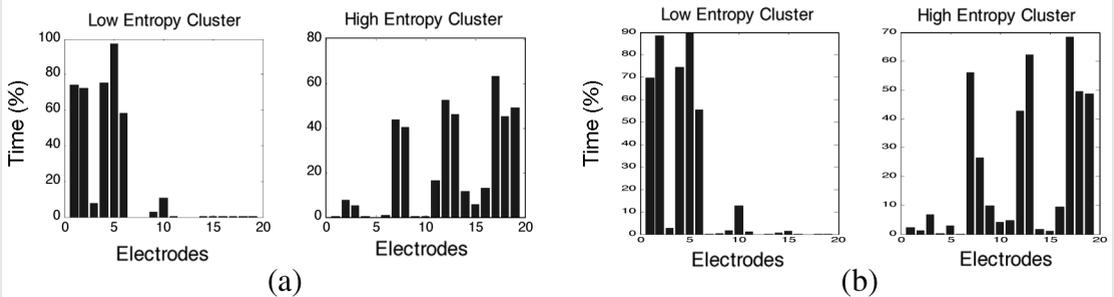


Figura 2. La Figura 2 (a) è relativa all'analisi del tracciato 1 mentre la Figura 2 (b) è relativa al tracciato 2. Gli isogrammi rappresentano la percentuale di tempo, rispetto alla durata totale del tracciato, durante il quale ciascun elettrodo (asse delle ascisse) è stato associato a livelli bassi di entropia (istogramma a sinistra delle figure (a) e (b)) oppure ad alti livelli di entropia (istogramma a destra delle figure (a) e (b)).



RISULTATI

Da ogni filmato si evince come l'entropia risulti stabilmente bassa nella regione frontale ed in particolare sugli elettrodi 1, 2, 4, 5, 6 (che corrispondono a: Fp1, Fp2, F3, Fz ed F4) durante tutta la durata del filmato, coerentemente con quanto osservato sui due tracciati EEG analogici intercritico e critico.

CONCLUSIONI

Questi risultati preliminari suggeriscono l'esistenza di un legame fra bassi valori di entropia (elevato ordine) e focolaio epilettogeno ed aprono un'interessante prospettiva per futuri studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mammone N, Morabito FC, Principe JC. *Visualization of the Short Term Maximum Lyapunov Exponent Topography in the Epileptic Brain*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 1:4257-4260, 2006
2. Hild KE II, Erdogmus D, Principe JC. *On-line minimum mutual information method for time varying blind source separation*. In: 3rd International Conference on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation, 126-131, 2001
3. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia, 30:389-399, 1989

Stato di male epilettico: quando la valutazione neurologica urgente è davvero tale. Presentazione, caratteristiche EEG ed outcome di pazienti valutati in ambiente ospedaliero

Status epilepticus: a neurological emergency. Clinical picture, EEG and outcome in a series of in-hospital patients

L. Cecotti*, G. Pauletto#, S. Vergine#, D. Coccolo#, L. Lazzarino De Lorenzo*, G.L. Gigli#, P. Bergonzi#

*SOC di Neurologia, Ospedale di Gorizia, ASS 2 "Isontina", Gorizia; #Dipartimento di Neurologia, DPMSC, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

SUMMARY

Status epilepticus (SE) is a neurological emergency with a high morbidity and mortality. Our goal was to analyse clinical presentations, EEG features and outcome of patients referring to our neurological emergency practice for SE. We retrospectively reviewed the clinical data and the EEGs of patients who underwent emergency neurological evaluation over a 2-year period (2006-2007) for suspected enduring seizures, acute confusional state or altered mental state. All cases with a confirmed diagnosis of SE and EEG monitoring were selected. We collected data about 58 patients (28 males and 30 females). Non-convulsive status epilepticus (NCSE) was predominant (65% of patients). Pre-existing epilepsy was found in 40% of cases. The most common causes of SE were stroke and metabolic diffuse diseases, followed by CNS neoplasm and diffused ischaemic encephalopathy. Intravenous BDZs were given to 70% of patients; the majority (46%) of patients were treated with i.v. Valproate (VPA) as second line AED with a successful control of SE; a percentage of 15% was treated immediately with i.v. VPA according to medical judgment. Mortality was 22% after 30 days and 33% after 90 days. In conclusion, NCSE prevails in hospitalised patients and is associated with a high mortality rate, as it usually is the complication of a severe neurological or systemic disease. The importance of VPA as a treatment for SE is growing, especially in older patients with multiple co-morbidity.

Key-words: Status epilepticus, EEG-monitoring, AEDs, Aetiology, Outcome

INTRODUZIONE

Lo stato di male epilettico (SE) è un'emergenza neurologica associata a significativa morbilità e mortalità (1). Alcuni studi epidemiologici hanno cercato di chiarire quali elementi anagrafici, anamnestici e clinico-strumentali possano maggiormente influire sulla prognosi del paziente con SE, ma i dati forniti non sono sempre univoci, probabilmente per la diversa popolazione in cui sono stati svolti gli studi (2, 3). Lo scopo del presente lavoro è analizzare il quadro clinico, le caratteristiche EEGgrafiche

e l'outcome dei pazienti sottoposti a valutazione neurologica urgente per sospetto SE, all'interno di una struttura ospedaliera.

MATERIALI E METODI

Sono state esaminate le richieste di visita neurologica urgente nell'ambito di due ospedali di città capoluogo di provincia del nord-est d'Italia, Gorizia e Udine (quest'ultima è anche sede di una struttura ospedaliero-universitaria), nell'arco di due anni (1° gennaio 2006 - 31 dicembre 2007).

Tra le richieste pervenute sono state selezionate quelle inviate per sospette crisi epilettiche prolungate o subentranti, stato confusionale acuto o alterazioni dello stato mentale.

Inoltre, sono state esaminate le cartelle cliniche già archiviate e riportanti il codice ICD-9 345.X. Sono stati selezionati i casi in cui veniva confermata una diagnosi di SE mentre sono stati esclusi quelli in cui non vi era un EEG registrato in corso di SE.

Nella valutazione sono stati presi in considerazione:

1. mortalità a 30 e 90 giorni;
2. presenza o meno di epilessia pregressa;
3. caratteristiche cliniche dell'SE (stato di male epilettico non convulsivo [NCSE], stato di male epilettico convulsivo [CSE] e presentazione clinica dello stesso);
4. caratteristiche EEG grafiche dell'SE (pattern EEG);
5. durata dell'SE;
6. eziologia dell'SE (suddivisa in cerebrovascolare, metabolica, neoplastica, infettiva, post-traumatica, da sospensione farmaci, in patologia neurodegenerativa, criptogenetica).

RISULTATI

Nell'arco di due anni sono state richieste 430 visite neurologiche urgenti per sospetto SE.

I pazienti selezionati in base ai criteri specificati sono 58 (28 maschi e 30 femmine), con età media pari a 66.7 anni. Nella maggior parte dei casi (65%) si trattava di NCSE; nel 35% dei casi, invece, di stato di male epilettico convulsivo (CSE). I principali tipi di presentazione clinica di NCSE erano l'"areattività" del paziente (39% di NCSE) e lo stato soporoso con mioclonie parcellari al volto (34%); tra i CSE prevalevano di gran lunga le forme focali con secondaria generalizzazione (60%).

Il 40% dei pazienti aveva una storia di pregressa epilessia: nella maggior parte dei casi, si trattava di un'epilessia sintomatica in pazienti con esiti di patologia cerebrovascolare ischemica o emorragica (epilessia post-stroke).

Le principali patologie associate all'esordio di uno SE erano eventi cerebrovascolari acuti

(17%), nel 70% dei casi di tipo ischemico e nel 30% emorragico, e patologie metaboliche sistemiche (17%). Probabilmente il numero di pazienti con eventi cerebrovascolari acuti è superiore, considerato che buona parte dei casi di SE "criptogenico" si verificava in pazienti con epilessia post-stroke e che, forse, in alcuni di questi casi vi erano stati nuovi eventi ischemici minori.

Il 55.44% dei pazienti è stato ricoverato nel reparto di neurologia, i rimanenti erano pazienti già ricoverati (14% in terapia intensiva, 26% in reparti medici e 7% in cardiocirurgia). I farmaci più utilizzati per trattare lo SE sono stati inizialmente le benzodiazepine (70%), con risoluzione dello SE solo nel 3% dei casi (pazienti già affetti da epilessia).

Il VPA si è dimostrato un buon farmaco nel trattamento dello SE: il 15% dei pazienti, infatti, ha ricevuto il VPA fin dall'esordio dello SE, secondo giudizio clinico; inoltre il VPA si è dimostrato il più utilizzato come farmaco di seconda linea. Si è somministrato VPA nel 46% dei pazienti, contro un 26% di pazienti in cui è stata utilizzata la PHT; a seguire, Propofol e Midazolam nel 22% dei casi, e LEV ev nel 10% dei casi; questi ultimi tuttavia spesso erano usati come farmaci di terza linea. Infine, il 19% dei pazienti è stato trasferito in terapia intensiva.

La mortalità complessiva è risultata del 22% a 30 giorni e del 33% a 90 giorni; ad entrambi i time-points la maggior parte dei decessi riguardava casi di NCSE. Le principali cause di SE a prognosi infausta a 30 e 90 giorni erano eventi cerebrovascolari acuti, disturbi metabolici, neoplasie, diffusa ischemia post-intervento cardiocirurgico ed encefaliti.

CONCLUSIONI

Nei nostri pazienti ospedalizzati, il NCSE prevale rispetto al CSE e costituisce solitamente la complicanza o la presentazione clinica drammatica di un'altra patologia.

Nella nostra realtà, si evidenzia una maggiore mortalità a breve e medio termine nei pazienti con NCSE.

Nel nostro campione l'età media era elevata,

pertanto l'SE insorgeva principalmente in pazienti con comorbidità, spesso di tipo cardio-cerebrovascolare, e già in politerapia. In questo contesto, la scelta del VPA nel trattamento dello SE si sta dimostrando un'arma terapeutica molto utile per la sua maneggevolezza e i minori effetti collaterali cardiologici.

BIBLIOGRAFIA

1. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, et al. *Short-term mortality after a first episode of status epilepticus*. *Epilepsia*, 38(12):1344-1349, 1997
2. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. *Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR)*. *Neurology*, 55:693-697, 2000
3. Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, et al. *Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year population-based study*. *Eur J Neurol*, 12:897-902, 2005

La Sindrome di Lennox-Gastaut dopo i 40 anni: caratteristiche cliniche ed EEGrafiche

Lennox-Gastaut Syndrome in patients older than 40: clinical and EEG features

E. Ferlazzo^{*,*}, M. Bureau[°], T. Calarese^{°,\$}, D. Viallat[°], C. Dravet^{°,#}, D. Broglin[°], P. Bramanti^{*}, P. Di Bella^{*}, P. Genton[°]

^{*}IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina; [°]Centre Saint-Paul, Hôpital Henri Gastaut, Marsiglia, Francia; ^{\$}Dipartimento di Scienze Pediatriche, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Universitario di Messina; [#]Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

SUMMARY

The aim of our study was to evaluate clinical and EEG features of adult patients with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). We retrospectively evaluated 13 (6M, 7F) LGS patients followed from the early stages of the disease (mean age at first evaluation: 9.8 years), with a mean duration of follow-up of 34.7 years (range 22-46). Over the years, tonic seizures remained the most frequent seizure type, persisting especially during sleep; waking EEG was often normal, while diffuse fast discharges were always present during sleep. 12/13 patients had a moderate to severe mental retardation.

Key-words: Lennox-Gastaut Syndrome, Follow-up

INTRODUZIONE

Solo pochi studi (1-3) hanno valutato sistematicamente l'evoluzione clinico-EEGrafica a lungo termine della Sindrome di Lennox-Gastaut (SLG).

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati retrospettivamente 13 pazienti affetti da SLG (6 maschi, 7 femmine; età media d'esordio 3.8 anni; range 1.5-8) con età superiore ai 40 anni, seguiti regolarmente presso il Centro Saint-Paul di Marsiglia sin dai primi anni di malattia (età media prima osservazione 8.9 anni; range 2-18), per una media di 34.7 anni (range 22-46) (Tab. 1). La diagnosi di SLG è stata posta sulla base della presenza di: 1) differenti tipi di crisi generalizzate incluse crisi toniche (CT); 2) scariche di punta- e polipunta-onda lente diffuse (POL) all'EEG; 3) deterioramento

cognitivo. Quattro pazienti presentavano una forma sintomatica, 9 criptogenetica; due pazienti con SLG criptogenetica, avevano presentato precedentemente una Sindrome di West.

RISULTATI

Durante i primi anni di malattia, tutti i pazienti presentavano CT in veglia e sonno, 10/13 assenze atipiche (AA), 5/13 crisi atoniche (CA), più raramente crisi ad altra semiologia quali crisi tonico-cloniche generalizzate (4 pazienti), crisi miocloniche (3 pazienti), crisi focali (1 paziente); sette pazienti presentavano inoltre stati di male tonici o di assenza. All'ultima osservazione, solo 5/13 pazienti presentavano CT in veglia, ma in tutti persistevano CT in sonno spesso di durata più breve rispetto all'esordio (Fig. 2); le AA persistevano solo in 2 pazienti, le CA in 1 paziente; in nessuno si osservava la persistenza di stati

Tabella 1. Caratteristiche clinico-radiologiche di 13 pazienti adulti con SLG.

Pazienti (sesso)	Età all'esordio	Età alla 1 ^a osservazione	Età ultima osservazione	Neuroradiologia	Situazione attuale
1 (M)	4	13	42	RM: normale	Ritardo mentale severo; allettato; vive con la sorella
2 (F)	2	12	49	RM: modesta atrofia diffusa	Ritardo mentale severo; vive con la famiglia
3 (M)	4	7	40	RM: lesione frontale destra	Ritardo mentale severo; aggressività; sonnolenza; vive con i genitori
4 (F)	2	2	46	RM: normale	Ritardo mentale severo; atassia; istituzionalizzato
5 (F)	5	9	47	TC: diffusa atrofia	Ritardo mentale severo; aggressività; istituzionalizzato
6 (F)	6	12	40	RM: normale	Ritardo mentale lieve; coniugata con un figlio
7 (M)	2	12	51	RM: cisti in fossa cranica posteriore	Ritardo mentale moderato; atassico; vive in famiglia
8 (F)	8	18	40	RM: agenesia del corpo calloso; diffusa atrofia corticale	Ritardo mentale medio; aggressività; crisi psicogene; vive in famiglia
9 (M)	1 1/2	5	49	RM: atrofia emisfero sinistro (post-meningoencefalite)	Sordomuto; emiparesi destra; ritardo mentale severo; istituzionalizzato
10 (F)	2	8	40	RM: atrofia corticale diffusa	Ritardo mentale severo; aggressività
11 (F)	2	2	43	TC: normale	Ritardo mentale severo; aggressività; sonnolenza
12 (M)	6	6	45	RM: malformazione vascolare parietale sinistra	Ritardo mentale medio; sonnolenza; istituzionalizzato
13 (M)	5	10	57	RM: diffusa atrofia corticale con dilatazione ventricolare	Ritardo mentale medio; vive con i genitori; lavoro protetto

Figura 1. Paziente 5, 48 anni. L'EEG di veglia mostra un'attività di fondo ben organizzata a 7-8 Hz, normoreagente all'apertura degli occhi (vedi freccia), priva di anomalie parossistiche.

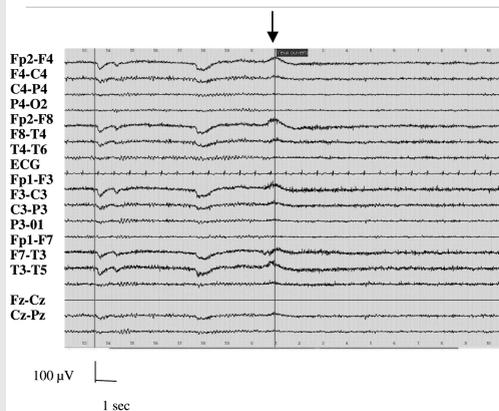
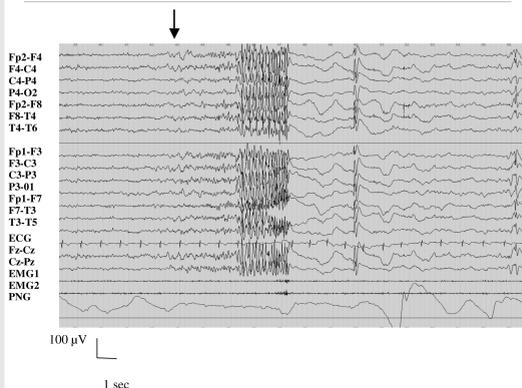


Figura 2. Stessa paziente della Fig. 1. Lo studio polisonnografico (legenda: EMG 1: deltoide destro, EMG 2: deltoide sinistro; PNG: respiro toracico) permette di registrare una crisi (esordio indicato dalla freccia) della durata di ~5 secondi, clinicamente caratterizzata da apnea con brevissima (300-400 msec) contrazione tonica dei muscoli deltoidi.



di male. Una paziente (#8) presentava anche crisi psicogene.

L'EEG era caratterizzato, all'esordio della malattia, da un'attività di fondo lenta in 10/13 pazienti, con POL e scariche di ritmi rapidi diffusi (RRD) in sonno in tutti i pazienti (11/13) in cui l'EEG di siesta era stato praticato; chiare anomalie parossistiche focali erano presenti solo in 4 pazienti, 3 dei quali con SLG sintomatica. All'ultima osservazione 6/13 pazienti presentavano un'attività di fondo normale (Fig. 1) e solo 4/13 presentavano POL in veglia; l'EEG di siesta (eseguita in 12/13 pazienti) mostrava invece costantemente la persistenza di RRD in sonno (Fig. 2).

La valutazione neuropsicologica evidenziava un ritardo mentale moderato/severo in 12/13 pazienti; sette pazienti presentavano inoltre disturbi comportamentali (in particolare aggressività). All'ultimo controllo 5 pazienti erano istituzionalizzati mentre 7 vivevano in famiglia; solo una paziente, con ritardo mentale lieve e rare CT in sonno, era coniugata con un figlio.

CONCLUSIONI

In pazienti adulti con SLG le CT, soprattutto in sonno, restano il tipo di crisi più frequente,

mentre solo raramente si osserva la persistenza di AA e CA. L'EEG di veglia può essere normale, mentre in sonno tutti i pazienti presentano RRD. La polisonnografia (EEG + EMG dei muscoli deltoidi + PNG) resta quindi l'indagine principale per un corretta gestione di questi pazienti. Al miglioramento dell'EEG in veglia non corrisponde un miglioramento sul piano cognitivo/comportamentale presentando, il 92% dei pazienti, un ritardo mentale moderato/severo e, il 54%, disturbi comportamentali.

BIBLIOGRAFIA

1. Yagi K. *Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study.* *Epilepsia*, 37(Suppl. 3): 48-51, 1996
2. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. *Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome.* *Epilepsia*, 37 (Suppl. 3):44-47, 1996
3. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchalter JR. *Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup.* *Epilepsia*, 41:395-399, 2000

ESES: report di 4 casi trattati con levetiracetam

ESES: 4 cases treated with levetiracetam

E. Ravagnan, F. Dainese*, G. Montesanto, F. Paladin*

Servizio Epilettologia, Dipartimento Materno Infantile, Mestre; *Servizio Epilettologia, UOC Neurologia, Venezia

SUMMARY

We report 4 cases of ESES (two symptomatic and two probably symptomatic) treated with LEV (20 mg/Kg) in add-on with complete resolution of the EEG pattern and cognitive improvement in 3 cases. In only one case we stopped the therapy for collateral events. We proposed the utilization in add-on of Levetiracetam at low-medium dosage in the therapy of ESES.

Key-words: ESES, CSWS, Levetiracetam

INTRODUZIONE

La sindrome epilettica caratterizzata da complessi PO continui durante il sonno rappresenta un ampio spettro di condizioni cliniche in cui l'epilessia risulta associata a disturbi cognitivi e presenta un caratteristico pattern EEG (1). Considerato come acquisito che il trattamento con farmaci antiepilettici è in grado di migliorare il quadro elettrofisiologico e cognitivo/comportamentale, non vi sono ancora sufficienti evidenze nello stabilire quale farmaco o associazione di farmaci permetta il miglior trattamento (2). Il nostro obiettivo era quello di valutare l'efficacia del LEV come terapia in add-on nell'ESES.

MATERIALI E METODI

Riportiamo quattro casi di ESES, due casi di epilessia sintomatica (encefalopatia ipossico ischemica), due di epilessia probabilmente sintomatica, 3 maschi e 1 femmina, età media 11 anni (range 7-13); il quadro clinico era insorto da 8-12 mesi; i 4 pazienti erano trattati rispettivamente con VPA (30 mg/Kg), VPA + ETS (25 mg/kg), VPA + ETS, VPA + CLB (10 mg) in tutti i casi senza evidente beneficio dal punto di vista elettrofisiologico e cognitivo/compor-

tamentale a distanza di almeno due mesi. Si è pertanto deciso di associare al VPA il LEV (20 mg/Kg) in un caso ed in sostituzione all'ETS e CLB negli altri (20-30 mg/Kg).

RISULTATI

Abbiamo osservato un drammatico miglioramento EEG già al primo follow-up a 15 gg (Figg. 1 e 2) dall'introduzione di LEV in 3 casi (2 epilessia sintomatica, 1 epilessia probabilmente sintomatica), ed un modesto miglioramento all'EEG a 15 giorni nel rimanente paziente (epilessia probabilmente sintomatica) in cui il farmaco è stato successivamente sospeso per effetti indesiderati; nei primi tre pazienti si è inoltre osservato un chiaro miglioramento comportamentale, in due casi con miglioramento anche delle performance cognitive, confermato da test neuropsicologici. In due casi è stato sospeso il VPA con attuale persistente beneficio clinico (follow-up a 12 mesi).

CONCLUSIONI

Nella nostra casistica abbiamo rilevato un'efficace risposta (75%) sia sul piano EEGrafico che comportamentale all'introduzione della

Figura 1. Paziente 1 prima del trattamento.

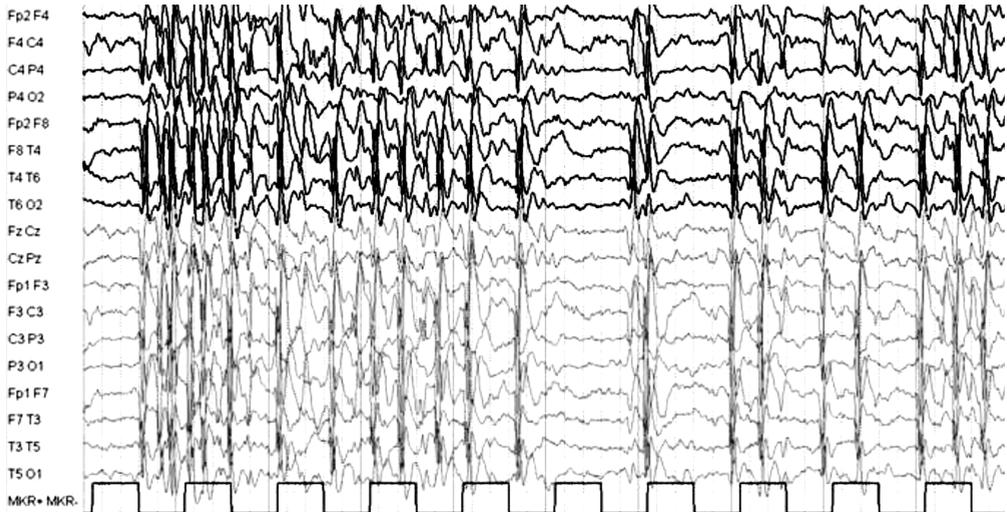


Figura 2. Paziente 1 dopo il trattamento.



terapia con LEV in add-on a dosaggio medio-basso rispetto a precedenti segnalazioni. In un altro caso, pur avendo riscontrato un'iniziale possibile risposta alla terapia, non siamo riusciti ad incrementare il dosaggio per gli effetti indesiderati.

BIBLIOGRAFIA

1. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. *Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia*. Clin Neurophysiol, 111(S2):S94-S102, 2000
2. Capovilla G, Beccaria F, Cadgas S, et al. *Efficacy of levetiracetam in pharmacoresistant continuous spike and waves during sleep*. Acta Neurol Scand, 110:144-147, 2004

Risultati della chirurgia dell'epilessia in pazienti selezionati con protocollo diagnostico non invasivo. L'esperienza del centro epilessia di Siena

Results of epilepsy surgery in patients selected with non invasive diagnostic work up. The experience of epilepsy centre of Siena

G. Vatti, A. Mariottini, B. Pucci, D. Marino, E. Santarnecchi, A. Bernardi, R. Rocchi, S. Francione*, M. Cossu*

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Policlinico "Le Scotte", Siena; *Centro Regionale Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano

SUMMARY

We report the results of surgical treatment in a group of epileptic patients investigated with non invasive diagnostic techniques only. Of 108 patients who underwent pre surgical evaluation 28 were excluded for surgery, 13 patients required invasive monitoring, while 67 were referred for surgery. We present the data of 50 subjects having at least 1 year of follow up. 42 patients suffered from temporal lobe epilepsy, 7 from frontal lobe epilepsy, while in one the epilepsy was multilobar. 42 patients are in Engel Class I (36 Class Ia). Epilepsy surgery proved to be effective in a high percentage of selected patients without the need of invasive diagnostic procedures.

Key-words: Epilepsy Surgery, Non Invasive

INTRODUZIONE

La chirurgia rappresenta una opzione terapeutica efficace e validata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente (1). Il successo del trattamento chirurgico presuppone la corretta individuazione della zona epilettogena (ZE) ovvero quella porzione di corteccia cerebrale responsabile della abituali crisi del paziente. Anche se il gold standard per la localizzazione della ZE rimangono le metodiche diagnostiche invasive, quali stereo EEGrafia-SEEG- ed elettrocorticografia-ECoG, oggi, un crescente numero di pazienti viene operato con il solo ausilio di metodiche non invasive, attraverso una valutazione integrata della semeiologia delle crisi, dei caratteri critici ed intercritici dell'EEG e dei dati morfologici ottenuti con indagini di risonanza magnetica (RM) ad alta risoluzione eventualmente corredati con altre indagini funzionali quali PET, SPECT ictale e

test neuropsicologici. Tale approccio può consentire di ridurre i costi, la morbilità ed i tempi di attesa della valutazione prechirurgica. Con questo lavoro intendiamo riportare i risultati ottenuti su una popolazione di pazienti con epilessia farmaco-resistente operati con il solo ausilio delle metodiche diagnostiche non invasive.

PAZIENTI E METODI

Durante il periodo 2001-2007, presso il Centro Epilessia dell'Università di Siena, sono stati effettuati 190 monitoraggi videoEEG, di cui 109 ai fini di una valutazione prechirurgica. Il protocollo diagnostico prevedeva: monitoraggio VEEG continuativo (9 giorni di media, range 2-21), estesa batteria di test neuropsicologici e RM ad alta risoluzione. In 12 casi è stata effettuata una RM funzionale, 10 pazienti

Tabella 1. Popolazione operata (n = 50).

Sesso	
Maschi	18
Femmine	32
Età media	35.25 (ds +/- 12.58)
Follow-up	3 anni (range 0.5-6)
Tipo di epilessia	
Temporale	42 pz (84%)
Frontale	7 pz (14%)
Multilobare	1 pz (2%)
Risultati RM	
Sclerosi mesiale temporale (MTS)	14 (28%)
Neoplasia	13 (26%)
Displasia corticale	9 (18%)
MTS + Displasia corticale	6 (12%)
Altro	3 (6%)
Non focale	5 (10%)

Tabella 2. Esito della chirurgia e caratteristiche anatomopatologiche.

Esito della chirurgia	
Classe I	42 pz (84%)
Classe Ia	36 pz (72%)
Classe Ib	2 pz (4%)
Classe Id	4 pz (8%)
Classe II	5 pz (10%)
Classe III	1 pz (2%)
Classe IV	2 pz (4%)
Esame istologico	
Sclerosi mesiale temporale (MTS)	8 (16%)
MTS + displasia corticale	16 (32%)
Displasia corticale	10 (20%)
Neoplasia	13 (26%)
Altro	3 (6%)

sono stati sottoposti a SPECT ictale, mentre la FDG-PET è stata effettuata in 3 casi. Vengono discussi i dati dei pazienti operati con almeno un anno di follow-up.

Nella Tab. 1 sono riportate le caratteristiche anagrafiche della popolazione operata, il tipo di epilessia e i risultati della RM.

RISULTATI

Tra i pazienti studiati per un possibile trattamento chirurgico sono stati individuati 80 possibili candidati. A 67 (83,8%) di questi è stato direttamente proposto l'intervento, mentre a 13 (16,2%) è stato prospettata una valutazione SEEG.

I pazienti con almeno un anno di follow-up post chirurgico sono risultati 50.

Nella Tab. 2 sono descritte le caratteristiche anatomopatologiche delle lesioni epilettogene

ed i risultati della chirurgia espressi secondo la scala di Engel (2).

In 7 pazienti si sono verificate delle complicanze legate alla procedura chirurgica: un deficit motorio permanente (emiparesi), 2 deficit motori transitori, 2 disturbi del linguaggio a tipo afasia espressiva, anch'essi transitori, un ematoma subdurale ed un'un'infezione del tessuto osseo della teca cranica.

CONCLUSIONI

Attualmente è possibile proporre il trattamento chirurgico ad un elevato numero di pazienti con epilessia farmaco-resistente senza ricorrere all'ausilio di metodiche diagnostiche invasive. I risultati ottenuti, su una popolazione costituita prevalentemente da pazienti con epilessia del lobo temporale, sono in linea con quanto riportato in letteratura evidenziando un elevato numero di pazienti liberi da crisi (84% in Classe I; 72% in Classe Ia) ed una bassa inci-

denza di complicanze. Il cardine del processo diagnostico è costituito dalla dettagliata analisi delle caratteristiche elettrocliniche delle crisi correlata al dato morfologico ottenuto dalla RM ad alta risoluzione. I test neuropsicologici e la RM funzionale sono utili nella programmazione dell'intervento e nella stima dell'outcome cognitivo. La FDG-PET e la SPECT ictale possono risultare di aiuto nei casi dubbi e soprattutto nei casi con RM non focale.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. *A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy.* NEJM, 345(5):311-308
2. Engel J Jr. *Outcome with respect to epileptic seizures.* In: Engel J Jr editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* New York, Raven Press; pp 553-571

Follow-up cognitivo postchirurgico a 5 anni in 100 pazienti con epilessia temporale: interazione con l'outcome clinico

Long-term cognitive and clinical outcome in 100 temporal epileptic surgical patients

P. Scarpa[^], G. Zanardi[°], S. Francione[°], R. Mai[°], L. Tassi[°], G. Lo Russo[°], G. Bottini^{^,^}

[^]Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi, Pavia; [°]Laboratorio di Neuropsicologia Cognitiva, A.O. "Niguarda", Milano; [°]Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", A.O. "Niguarda", Milano

SUMMARY

Examination of the mental capabilities of epileptic patients has been of interest for many years and hundreds of studies have been done in this area. The aim of the study is to provide a long-term analysis of cognitive changes in a group of 100 TLE surgical patients considering the effects of hemispheric side and of the main clinical variables affecting neuropsychological functions (sex, age at surgery, E onset, E duration, seizure frequency, pathological category, mesial temporal sclerosis (MTS), Engel's classes of clinical outcome and antiepileptic drugs (AED)).

Key-words: Epilepsy, Surgery, Temporal lobe, Cognitive functions, Adults

INTRODUZIONE

I risultati sull'outcome post-chirurgico di pazienti con epilessia temporale sono piuttosto divergenti (1). Il problema è collegato anche ad alcuni aspetti metodologici (dimensione del campione, criteri di selezione, irregolarità dei follow-up e inclusione/esclusione di variabili cliniche nell'analisi dei dati) (2-4). Lo scopo di questo studio è stato di investigare le variazioni del profilo cognitivo in fase post-chirurgica precoce e tardiva (6-24-60 mesi) in relazione all'outcome definito sulla base della classificazione di Engel in un gruppo di pazienti con epilessia del lobo temporale in cui l'exeresi comprendeva sia strutture mesiali che neocorticali (TLE).

MATERIALI E METODI

Soggetti: 100 pazienti TLE (ds 54, sn 46; 50 maschi, 50 femmine) sottoposti a valutazione

cognitiva di: linguaggio, memoria verbale e visuo-spaziale, funzioni esecutive e visuo-costruttive, attenzione e ragionamento astratto.

Caratteristiche cliniche

Età: range 14-55 anni (media 31.6, ds 9.02); scolarità 4-18 anni (media 10.82; ds 3.17); età esordio epilessia 0-32 anni (media 9.64; ds 6.99); durata epilessia all'intervento 4-43 anni (media 21.73; ds 10.06); frequenza mensile crisi 1-120 (media 15.79; ds 20.80); sclerosi temporale mesiale (MTS) (assente 39 pazienti, completa-solo ippocampo 51 pazienti, non valutabile 10 pazienti); categoria patologica (criptogenica 21 pazienti, disordini della migrazione neuronale 52 pazienti, malformazioni vascolari 4 pazienti, tumori neuroepiteliali 18 pazienti, altro 5 pazienti); outcome clinico [classi Ia, Ic di Engel 65 pazienti (gruppo 1); classi Ib, Id 24 pazienti (gruppo 2), classi II, III, IV 11 pazienti (gruppo 3)]; depressione alla scala di Beck assente (punteggio 0-10):

prechirurgica 59 pazienti, post-chirurgica 87 pazienti; presente (punteggio > 10): prechirurgica 26 pazienti, post-chirurgica 11 pazienti.

Analisi statistica

ANOVA a misure ripetute, con variabile within subjects tempo (4 livelli: prechirurgico, 6-24-60 mesi) e variabili between subjects lato intervento; lato intervento associato alle singole variabili cliniche (sesso, età di esordio epilessia, durata epilessia all'intervento, frequenza mensile crisi, MTS, categoria patologica, AED e outcome), covariando i dati per età all'intervento e scolarità. Per alcune funzioni cognitive di interesse sono state inoltre effettuate singole ANOVA a una via per lato di intervento e variabili cliniche con procedura post-hoc Tukey.

RISULTATI

Dalle analisi risultano variazioni significative della variabile tempo in: fluenza fonemica ($p < .007$), trail making B ($p < .0001$) e CPM Raven ($p < .002$), che migliorano progressivamente. L'interazione tempo x lato evidenzia come significativamente diversi – a seconda del lato di intervento – il breve racconto ($p < .049$), la copia ($p < .011$) e la rievocazione della figura di Rey ($p < .034$) se si considera l'outcome clinico, cioè la memoria verbale e visuo-spaziale a lungo termine e le capacità visuo-costruttive. L'età influenza la prestazione alla fluenza fonemica (tempo x età $p < .012$), al trail making B ($p < .023$) e al Raven ($p < .003$). Dall'analisi globale, se non si considera il lato dell'intervento, non emergono differenze nei pazienti guariti e non guariti. All'ANOVA one-way, per quanto riguarda l'outcome dei TLE destri, nei soggetti completamente guariti si osserva un lieve miglioramento della prestazione alla rievocazione della figura di Rey ($p < .05$) e al trail making B ($p < .019$) a 6 mesi dall'intervento e nella fluenza semantica a 5 anni dall'intervento ($p < .033$). Nei TLE sinistri, in caso di completa guarigione si osserva un miglioramento significativo nella memoria verbale a breve e a lungo termine (gruppo 1) rispetto a quelli non guariti (3) o guariti par-

zialmente (2) al follow-up a sei mesi ($p < .028$), a due anni ($p < .021$) e soprattutto a cinque anni ($p < .006$). La prestazione al trail making A e B migliora nel tempo, nel gruppo dei pazienti completamente guariti, a fronte di un peggioramento dell'attenzione sostenuta tra i 2 e i 5 anni nel gruppo dei soggetti dei non guariti (3) (trail making A a 5 anni $p < .001$ e B $p < .001$, confronto tra gruppo 1 e 3). L'età di esordio dell'epilessia sembra influire solo genericamente nella prestazione al trail making A (tempo x lato x esordio $p < .019$), mentre la frequenza delle crisi ha un impatto maggiore, che si rivela al digit span (tempo x lato x freq. crisi $p < .028$) e al breve racconto (tempo x freq. crisi $p < .049$). La presenza o assenza di MTS influisce sui risultati della fluenza semantica (tempo x MTS $p < .008$), dell'apprendimento di coppie associate di parole (time x lato x MTS $p < .05$) e delle matrici di Raven ($p < .045$). Infine è importante evidenziare un effetto della sospensione della terapia antiepilettica a distanza di cinque anni dall'intervento sempre alle matrici di Raven, che valutano in generale le capacità di problem-solving (tempo x AED $p < .015$).

CONCLUSIONI

Da un punto di vista funzionale, lo studio delle funzioni cognitive nei soggetti con TLE in fase pre e post-chirurgica fornisce indicazioni importanti sull'organizzazione dei processi cognitivi e sui diversi effetti dell'impatto dell'attività elettrica cerebrale patologica e dell'exeresi chirurgica. Nel campione generale l'intervento di rimozione dell'area epilettogena non è induttore di patologia cognitiva in fase di stabilità. Il deficit di memoria verbale a lungo termine a 6 e a 24 mesi nei TLE sinistri ha un'evoluzione positiva a 5 anni, soprattutto nei soggetti guariti. La persistenza dell'attività elettrica patologica sembra pertanto essere il fattore induttore di outcome cognitivo negativo a lungo termine (gruppo 3). Come rilevato anche in altri studi, la cessazione o il persistere di anomalie ictali ed interictali influenza lo sviluppo di processi di compensazione, ricostituzione funzio-

nale e plasticità solitamente evidenziabili in tempi più distanti dall'intervento, importanti per ripristinare un funzionamento adeguato del network fronto-temporale dell'emisfero sinistro, sottostante la produzione e la memoria verbale, seppure limitati dall'avanzamento dell'età (5, 6). Nei soggetti con MTS si osserva un minore impatto funzionale dell'intervento e un maggiore potenziale di recupero sul sistema di memoria semantica e di memoria verbale a lungo termine (7, 8). Inoltre, i soggetti con una maggiore frequenza delle crisi prima dell'intervento sembrano avere minori possibilità di compenso a lungo termine in alcune funzioni, tra cui la memoria verbale a breve e a lungo termine. Un effetto positivo globale sulle capacità di problem-solving è stato osservato anche in relazione alla sospensione della terapia antiepilettica a distanza di cinque anni dall'intervento. Si sottolinea infine che i test utilizzati non sempre si sono dimostrati adeguatamente sensibili e specifici, soprattutto per quanto riguarda le funzioni visuo-spaziali. Per le prove verbali è necessario l'uso di forme parallele per limitare l'effetto apprendimento.

7. Loring DW, et al. *Hippocampal contribution to verbal recent memory following dominant hemisphere temporal lobectomy*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13:575-586, 1991
8. Rausch R, Babb TL. *Hippocampal neural loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy*. Archives of Neurology, 5:812-817, 1993

BIBLIOGRAFIA

1. Dodrill GB, et al. *Neuropsychological testing for assessing prognosis following surgery for epilepsy*. Surgical treatment of Epilepsies, pp. 262-271, 1993
2. Baxendale S, et al. *Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach*. Epilepsia, 47:1887-1894, 2006
3. Bottini G, Ovadia D, Scarpa P, et al. *Valutazione cognitiva dei pazienti con epilessia temporale candidati ad intervento chirurgico*. Chir Ital Neurol, 48, 1:31-34, 1996
4. Rausch R, et al. *Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy*. Neurology, 60:951-959, 2003
5. Helmstaedter C, et al. *Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: reconstitution and compensation of verbal memory functions*. Epilepsia, 39:399-406, 1998
6. Martin R, et al. *Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency*. Neuropsychology, 14 (4):501-508, 2000

Profilo neuropsicologico di pazienti con epilessia frontale notturna farmacoresistente

Neuropsychological profile of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy patients

B. Cascardo*, P. Scarpa*, L. Nobili*, G. Zanardi*, G. Lo Russo*, G. Bottini*

*Ospedale "Niguarda - Ca' Granda", Milano; *Università degli Studi, Pavia

SUMMARY

Purpose: The aim of this work is to investigate the neuropsychological profile of a sample of drug-resistant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (NFLE) patients, candidate to surgery. **Method:** Subjects (i) NFLE PATIENTS: enrolled at the "Claudio Munari" Epilepsy Surgery Center of Niguarda - Ca' Granda Hospital, Milan. Seven females, 5 males; mean age: 26.8 years; mean education: 11.7 years. (ii) Control Subjects: seven females, 5 males; mean age: 26.4 years; mean education: 11.3 years. **Neuropsychological assessment** The following cognitive functions were explored: language, short- and long-term verbal memory, short- and long-term visuo-spatial memory, constructional motor functions, attention, executive functions, visuo-perceptive discrimination, abstract reasoning. **Statistical analysis:** a T-test for independent samples was performed (p -values $< .01$). **Result:** A significant deficit of semantic fluency ($p < .01$) and verbal episodic memory ($p < .001$) has been found in NFLE patients. **Conclusion:** This study explores the neuropsychological profile of drug-resistant NFLE patients, not already specifically investigated in the literature. In our patients we found an impairment of semantic fluency, a deficit already signalled in Frontal Lobe Epilepsy (FLE) subjects. Interestingly the most significant result is an impairment of episodic verbal memory in NFLE patients. Episodic verbal memory is a cognitive function not frequently investigated in FLE patients as it is considered more related to the temporal lobe structures. A speculative hypothesis to explain such an impairment takes into consideration that sleep fragmentation due to nocturnal seizures could interfere with the processes of memory consolidation operating during sleep.

Key-words: Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy, Neuropsychological Profile

INTRODUZIONE

Con il termine Epilessia Frontale Notturna (Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy, NFLE) si fa riferimento a pazienti affetti da Epilessia del Lobo Frontale e crisi che si presentano quasi esclusivamente in sonno (1). La NFLE può presentarsi in forma sporadica o in forma ereditaria (1-3) e generalmente viene considerata una epilessia focale relativamente benigna per via delle crisi esclusivamente notturne e perchè nella maggior parte dei casi si osserva una buona risposta al trattamento farmacologico. Tuttavia un numero relativamente alto di pazienti NFLE (circa il 30%) risulta farmacoresistente (1, 4, 5). In letteratura non sono riportati studi specifici che esplorino le caratteristiche neuropsicologi-

che di pazienti NFLE. L'obiettivo di questo studio è indagare il profilo cognitivo di pazienti con NFLE farmacoresistente, candidati ad intervento neurochirurgico.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Per lo studio sono state selezionate due popolazioni di soggetti, appaiate per sesso, età e scolarità:

- 12 pazienti NFLE farmacoresistenti, selezionati presso il Centro di Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda - Ca' Granda di Milano, con le seguenti caratteristiche:

- sette femmine, cinque maschi;
- età media: 26,8 anni (range: 16-40 anni);
- scolarità media: 11,7 anni (range: 8-18 anni).
- 12 soggetti di controllo, con le seguenti caratteristiche:
 - sette femmine, cinque maschi;
 - età media: 26,4 anni (range: 14-39 anni);
 - scolarità media: 11,3 anni (range: 8-16 anni).

Valutazione neuropsicologica

L'assessment neuropsicologico ha esplorato le seguenti funzioni cognitive: linguaggio (produzione e comprensione), memoria verbale a breve e a lungo termine, memoria visuo-spaziale a breve e a lungo termine, capacità visuo-costruttive, attenzione, funzioni esecutive, discriminazione visuo-percettiva, ragionamento astratto. È stato indagato anche il profilo emotivo-comportamentale attraverso un questionario strutturato (Beck Depression Inventory).

Analisi statistica

I dati sono stati trattati con *t* test per campioni indipendenti, considerando un livello di significatività pari a $p < .01$.

RISULTATI

Il confronto tra gruppo controllo e pazienti mostrava differenze al limite della significatività per quanto riguarda la fluenza fonemica ($p < .05$), l'apprendimento di materiale visuo-spaziale ($p < .05$) e le capacità di pianificazione visuo-motoria ($p < .05$), che risultavano ridotte nel gruppo dei pazienti.

Un deficit significativo di fluenza semantica ($p < .01$) e di memoria verbale episodica ($p < .001$) era evidenziato nel campione di pazienti NFLE.

CONCLUSIONI

In letteratura sono riportati casi di deficit significativi della fluenza semantica in pazienti con epilessia del lobo frontale (6). La memoria

episodica non viene invece sistematicamente esplorata in questi pazienti in quanto considerata una funzione cognitiva più correlata alle strutture del lobo temporale. Tuttavia nel nostro studio il deficit più significativo riscontrato nei pazienti NFLE si rileva in un test di memoria verbale episodica. Un'ipotesi interpretativa del dato prende in considerazione il ruolo fondamentale del sonno ad onde lente nel consolidamento delle tracce mnesiche (7). La frammentazione del sonno riscontrata nei pazienti NFLE, come conseguenza delle crisi ma ancor più dipendente dalla presenza di periodiche scariche subcliniche (8), alterando l'attività elettrica in sonno del lobo frontale, potrebbe interferire con i processi di consolidamento delle tracce mnesiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Provini F, et al. *Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases.* Brain, 122:1017-1031, 1999
2. Oldani A, et al. *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome.* Brain, 121:205-223, 1998
3. Scheffer IE, et al. *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder.* Brain, 118:61-73, 1995
4. Hirsch E, et al. *Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy.* Neurophysiol Clin, 24:207-217, 1994
5. Nobili, et al. *Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy.* Brain, 130:561-573, 2007
6. Drane DL, et al. *Structured cueing on a semantic fluency task differentiates patients with temporal versus frontal lobe seizure onset.* Epilepsy Behav, 9:339-344, 2006
7. Takashima A, et al. *Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study.* Proc Natl Acad Sci, 17:756-761, 2006
8. Terzaghi M, et al. *Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE.* Epilepsia, 49:670-676, 2008

Variabilità clinica, in particolare riguardo all'epilessia, in pazienti affetti da Sindrome di Angelman con differenti anomalie genetiche nella regione 15q11-q13

The clinical Angelman Syndrome phenotype spectrum, with particular attention to the epilepsy, in patients with different genetic abnormalities at the 15q11-q13 region

A. Arbizzani, M.C. Scaduto, A. Posar, G. Barcia, S. Sangiorgi*, M. Santucci

Sezione di Neuropsichiatria Infantile, *Laboratorio di Neurogenetica; Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna

SUMMARY

Angelman syndrome (AS) is a neurodevelopmental disorder characterised by severe developmental delay, hyperkinetic movement disorder, a happy and sociable disposition and profound speech impairment. Four genetic mechanisms are known leading to AS. We describe 5 patients with AS and different genetic abnormalities at the 15q11-13 region: 15q11-q13 maternal deletion (1) and 15q11.2 microdeletion (1), uniparental disomy paternal -UDP (1), imprinting defects-ID (1) and UBE3A gene mutation (1). The genotype-phenotype correlation detects a phenotypic spectrum, from the patient with deletion more seriously affected to the UDP and ID cases with milder phenotype. The patient with the 15q11.2 microdeletion shows atypical clinical features of a Pervasive Developmental Disorder Non Otherwise Specified (PDD-NOS) and a characteristic EEG pattern of "notched delta". We confirm both the phenotypic spectrum related to the different genetic classes of AS and the "notched delta" pattern EEG as a meaningful detection tool for AS also in atypical phenotype.

Key-words: Angelman Syndrome, Epilepsy, Genotype, Phenotype, Pattern EEG

INTRODUZIONE

La Sindrome di Angelman (SA; MIM 105830) è un disturbo dello sviluppo neurologico, dovuto alla perdita di funzione del gene UBE3A di origine materna. Alla base della SA sono riconosciuti 4 possibili meccanismi genetici distinti in classi: delezione delle bande q11-q13 del cromosoma 15 di origine materna (Classe Ia), nel 70% dei casi; mutazioni del gene UBE3A (Classe IVa), nell'8%; disomia uniparentale paterna-DUP (Classe IIa) e difetti del centro dell'imprinting-DI (Classe IIIa) meno frequenti. Nel 10-15% dei pazienti con fenotipo Angelman la diagnosi è solo clinica (Classe Va) (1, 2).

In base ai criteri diagnostici definiti nel 2005 (3), segni clinici costanti sono: 1) grave ritar-

do dello sviluppo psicomotorio senza regressione; 2) atassia con movimenti irregolari e mioclono; 3) fenotipo comportamentale peculiare con scoppi di risa, ipereccitabilità, iperattività e scarsa attenzione; 4) linguaggio assente o limitato a poche parole. Di frequente riscontro sono: microcefalia acquisita, epilessia e pattern EEG caratteristico soprattutto nella prima infanzia (3). Esiste una correlazione tra genotipo e fenotipo con uno spettro che va dalla massima gravità in caso di delezione, ai casi più lievi di DUP e DI. I pazienti con mutazione UBE3A hanno un fenotipo misto con epilessia, microcefalia e assenza del linguaggio analoghi alla delezione, ma migliori capacità di comprensione e disturbo motorio più lieve (4).

MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato le caratteristiche cliniche in 5 casi di SA (4 maschi, 1 femmina), seguiti presso la Sezione di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, di età compresa tra 7 e 23 anni (media: 13 anni) e con follow-up di 1-17 anni (media 8 anni), appartenenti a differenti classi genetiche. In particolare abbiamo preso in esame: 1) età d'esordio e gravità del ritardo dello sviluppo psicomotorio ed intellettivo; 2) età d'esordio e caratteristiche dell'epilessia, se presente; 3) caratteristiche EEG; 4) disturbi del movimento durante il follow-up.

RISULTATI

Il genotipo dei nostri 5 pazienti era il seguente: delezione de novo 15 q11-q13 visibile alla FISH (1); microdelezione 15q11.2 evidenziata solo mediante PCR (1); DUP (1); DI (1); mutazione troncante del gene UBE3A (1). L'epilessia era presente in 3 casi, in particolare nel paziente con delezione, con mutazione dell'UBE3A e con DI; più severa nel caso dovuto a delezione con differenti tipi di crisi (crisi tonico-cloniche, assenze con mioclonie, crisi miocloniche), un maggior numero di FAE, la ricorrenza di stati di male e più importanti anomalie EEG, mentre era meno grave nel caso di DI. Il mioclono era presente in 4/5 e assente nel caso da microdelezione 15q11.2. Il deficit cognitivo, il disturbo del linguaggio e del movimento erano più gravi nella paziente con delezione alla FISH e più lievi nel bambino con microdelezione 15q11.2, mostrando gravità intermedia nei restanti pazienti. In particolare il paziente con microdelezione 15q11.2 presenta un fenotipo comportamentale atipico di Disturbo Pervasivo dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato (DPSNAS).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Abbiamo preso in esame le caratteristiche clinico-EEG in 5 pazienti affetti da SA, rappresentativi di tutti i genotipi associati alla sindro-

me, ed esemplificativi dello spettro fenotipico della SA.

Dalla correlazione genotipo-fenotipo nei nostri casi, abbiamo rilevato caratteristiche sovrapponibili ai dati della letteratura (4), con fenotipo globalmente più grave nella paziente con delezione 15q11-13 e più lieve nei pazienti con DUP e DI. Il paziente con mutazione UBE3A ha un fenotipo misto, con epilessia di più lunga durata e tardivamente responsiva ai FAE, come nel caso di delezione, pur in assenza di SM, ma migliori capacità di comunicazione e più lieve disturbo motorio. Il paziente con microdelezione 15q11.2 ha un fenotipo atipico di DPSNAS ed un tipo di anomalie EEG caratteristiche della SA ("delta pattern" o "notched delta") (5, 6).

Le crisi epilettiche nei nostri casi hanno risposto alla terapia AE più o meno precocemente: acido valproico, benzodiazepine ed etosuccimide si sono rivelati efficaci nel controllo delle crisi, mentre carbamazepina ha provocato un peggioramento del quadro elettro-clinico nel paziente con mutazione UBE3A (prescritta prima della diagnosi). Le crisi più frequenti sono state le assenze atipiche +/- mioclonie e le crisi miocloniche (7). Il mioclono (8) era presente con diversa gravità ed interferenza sul movimento volontario, maggiormente nella paziente con delezione, e significativamente migliorato dalla somministrazione di alte dosi di piracetam (2 casi).

In letteratura sono descritti casi atipici di SA dovuti a mosaicismo per DI (9). Il riscontro di pattern EEG caratteristico per SA tipo "delta pattern-notched delta" nel nostro paziente con fenotipo di DPSNAS ci ha suggerito l'approfondimento delle indagini genetiche nella regione 15q11-q13 con il riscontro di microdelezione materna 15q11.2 con PCR. A conferma dei dati della letteratura (5) sottolineiamo pertanto come il "delta pattern" all'EEG possa motivare approfondimenti genetici nella regione 15q11-q13, anche di fronte ad un fenotipo atipico.

BIBLIOGRAFIA

1. Clayton-Smith J, Laan L. *Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects*. J Med Genet, 40:87-95, 2003

2. Guerrini R, Carozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. *Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms*. *Pediatr Drugs*, 5(10):647-661, 2003
3. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. *Angelman Syndrome 2005: update consensus for diagnostic criteria*. *Am J Med Genet*, 140:413-418, 2006
4. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. *Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome*. *J Med Genet*, 38:834-845, 2001
5. Korff MC, Kelley KR, Nordli DR. *Notched delta, phenotype and Angelman Syndrome*. *J Clin Neurophysiol*, 22:238-243, 2005
6. Laan L, Vein A. *Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?* *Brain Dev*, 27:80-87, 2005
7. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, et al. *Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes*. *Epilepsia*, 39(6):660-663, 1998
8. Guerrini R, De Lorey TM, Bonanni P, et al. *Cortical myoclonus in Angelman syndrome*. *Ann Neurol*, 40:39-48, 1996
9. Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, et al. *Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: genotype-phenotype correlations*. *J Med Genet*, 43:512-516, 2006

Epilessia ed anomalie epilettiformi EEG in una casistica di pazienti affette da Sindrome di Rett

Epilepsy and EEG abnormalities in a series of patients affected by Rett Syndrome

G. Barcia*, G.G. Salerno*, S. Sangiorgi, A. Posar*, M.C. Scaduto*, G. Ambrosetto, A. Arbizzani*, M. Santucci*

Dipartimento di Scienze Neurologiche, *Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

Rett Syndrome (RS) is a neurodevelopmental disorder mainly affecting females, mostly linked to MECP2 gene mutations. EEG abnormalities and epilepsy are frequent in RS. The authors refer on clinical and EEG data of 16 patients affected by classical RS. The epilepsy was observed in 11 subjects. We analyze the main features of epilepsy and EEG in order to evaluate correlations between clinical stages, epilepsy and EEG evolution.

Key-words: Rett Syndrome, Epilepsy, EEG abnormalities

INTRODUZIONE

La Sindrome di Rett (SR) è un disturbo dello sviluppo neurologico su base genetica (OMIM #312750), legato nella maggior parte dei casi a mutazioni del gene MECP2. Colpisce quasi esclusivamente le femmine, per le quali risulta una delle più frequenti cause di ritardo mentale, con una prevalenza di 1/10.000. La SR comporta, dopo un iniziale sviluppo apparentemente normale, una fase di regressione (Stadio II) con l'instaurarsi di un quadro clinico caratterizzato da grave ritardo mentale, assenza di linguaggio, ritiro autistico, perdita dell'uso finalizzato delle mani con comparsa di stereotipie motorie caratteristiche, rallentamento nella crescita del cranio, aprassia della marcia, disturbi del respiro e del ritmo sonno/veglia. Subentra poi una fase di "pseudostazionarietà" dei sintomi con parziale recupero del contatto relazionale (Stadio III); si osserva infine una regressione motoria tardiva (Stadio IV) caratterizzata da progressiva perdita della motilità (1). In oltre l'80% delle pazienti compare, con età d'esordio variabile, abitualmente entro i 10 anni,

un'epilessia che mostra la massima severità nello stadio III; durante lo stadio IV sono riportate riduzione e talora scomparsa delle crisi (2). Il fenotipo della SR è sempre severo nell'ambito di uno spettro clinico relativamente eterogeneo; così pure l'epilessia si può manifestare con gravità variabile; inoltre viene spesso sottolineata in queste pazienti la difficoltà di una diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e manifestazioni parossistiche non epilettiche (3). Vengono descritti vari tipi di crisi: toniche, tonico-cloniche generalizzate, parziali complesse, parziali semplici, assenze atipiche, miocloniche, atoniche, fotoindotte (4) ed "atipiche" con analogia alle crisi tonico-automatiche (5). L'EEG è sempre anomalo dopo i primi anni di vita e, sebbene non siano presenti caratteristiche patognomoniche per SR, è possibile tracciare correlazioni tra staging clinico della patologia ed evoluzione EEG (6, 7).

MATERIALI E METODI

Abbiamo incluso pazienti con diagnosi di SR classica (8), seguite presso il Servizio di

Tabella 1. Caratteristiche della casistica.

Caso	Mutazione MECP2	Crisi epilettiche ^a	Esordio epilessia ^b	Età ^c (anni)	Stadio clinico ^c	Stadio EEG ^c
1	R294X	G + F	42	15	IV	IV
2	R294X	G + F	9	18	IV	IV
3	R294X	G + F	36	28	III	III
4	R306C	F	58	5	III	III
5	R306C	F	48	32	III	III
6	P152R	-	-	31	III	IV
7	T158M	-	-	5	III	III
8	Q244X	G + F	48	18	IV	III
9	Frameshift	G + F	51	22	III	IV
10	Delezione	G	5	6	III	III
11	In corso	G + F	7	33	III	III
12	-	G + F	6	3	III	III
13	-	F	48	9	III	III
14	-	-	-	9	III	III
15	-	-	-	4	III	III
16	-	-	-	5	III	III

^aF: focali, G: generalizzate; ^betà in mesi; ^ccall'ultima osservazione

Neuropsichiatria Infantile di questo Dipartimento e sottoposte ad almeno 1 studio poligrafico.

RISULTATI

Sono state selezionate 16 pazienti affette da SR classica con età, all'ultima osservazione compresa tra 3.2 e 32.6 anni (media: 14.9 anni). Sette casi sono stati seguiti per un follow-up prolungato (8-30 anni). In 10/10 è stata identificata una mutazione del gene MECP2. Undici (68.6%) avevano presentato/presentavano al momento dell'ultima osservazione, un'epilessia: 3/11 con crisi focali, 1/11 con crisi generalizzate, 7/11 con crisi focali e generalizzate (Tab. 1); 3/11 avevano un solo tipo di crisi, le restanti 2 o più. I principali tipi di crisi erano: focali toniche asimmetriche

(6/11), toniche generalizzate (5/11), tonico-cloniche (5/11), atoniche (3/11), assenze atipiche (2/11), miocloniche (2/11), focali motorie inibitorie (2/11), focali con eventi motori clonici (1/11). Una paziente aveva presentato 2 episodi di crisi focali subentranti; 1 presentava crisi focali in abituali caratterizzate da apnea in sonno. L'età di esordio dell'epilessia era 2.7 anni (range: 0.4-4.8) e coincideva in 8/11 con lo stadio III, in 3/11 con gli stadi I/II. In tutte le pazienti erano presenti alterazioni del respiro in veglia e del ritmo sonno/veglia; in 8 mioclono corticale; erano inoltre osservati fenomeni parossistici "dubbi" come "staring", accessi distonici, scatti massivi, risvegli improvvisi con mioclonie, episodi di revulsione oculare. La registrazione poligrafica ha mostrato in tutte le pazienti alterazioni EEG. In 6 casi si sono evidenziate anomalie molto frequenti in veglia e subcontinue in sonno in

una fase precoce della malattia (Stadio II/III), senza correlazione ad una epilessia severa (3 non avevano crisi epilettiche, 3 avevano crisi rare o controllate) o anticipando di molti anni l'aggravamento del quadro epilettologico ("dissociazione clinico/EEG"). Nell'esaminare le caratteristiche dell'epilessia e dell'EEG nella SR ci siamo focalizzati su 7 pazienti con follow-up superiore a 8 anni, in 4 delle quali sono state registrate crisi in poligrafia. Di 3 pazienti che si trovavano al momento dell'ultima osservazione nello stadio IV, 2 avevano presentato una regressione motoria tardiva in concomitanza con un aggravamento del quadro epilettico.

CONCLUSIONI

L'epilessia, una delle principali manifestazioni neurologiche nella SR, rappresenta un'importante problematica per l'impatto sulla qualità della vita delle pazienti e delle famiglie: talora responsiva ai farmaci, in alcuni casi può essere estremamente severa almeno per alcuni anni di decorso (9). Nella valutazione della reale gravità dell'epilessia va sempre considerata la coesistenza di episodi parossistici non epilettici, talora mal differenziabili dalle crisi (3), e la possibilità di crisi "atipiche" (5). Quando è possibile seguire le pazienti per un lungo follow-up possono delinearsi, in adolescenza ed età adulta, differenze evolutive riguardo epilessia ed EEG anche nell'ambito di una stessa mutazione MECP2. In letteratura è riportata una tendenza delle crisi e delle anomalie EEG a ridursi durante lo stadio IV (4), nella nostra casistica abbiamo assistito alla possibilità di un aggravamento del quadro epilettologico in adolescenza; la transizione dal III al IV stadio clinico (con deterioramento della funzione motoria) coincideva con il peggioramento dell'EEG e l'aggravamento dell'epilessia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ben Zeev Ghidoni B. *Retf Syndrome Child. Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 16(3):723-743, 2007
2. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N., Ravine D, Bower C, et al. *Predictors of seizure onset in Rett Syndrome. J Pediatr*, 149(4):542-547, 2006
3. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. *Rett Syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(1):79-83, 1998
4. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. *Epilepsy in a representative series of Rett Syndrome. Acta Paediatr*, 90(1):34-39, 2001
5. Pardal-Fernandez JM, Jerez-Garcia P, Onsurbe-Ramirez I, et al. *Rett syndrome: a case presenting with atypical seizures. Neuropysiological and clinical aspects. Neurophysiol Clin*, 34:49-57, 2004
6. Glaze DG. *Neurophysiology of Rett Syndrome. J Child Neurol*, 20(9):740-746, 2005
7. Moser SJ, Weber P, Lutschg J. *Rett Syndrome: Clinical and electrophysiologic aspects. Pediatr Neurol*, 36:95-100, 2007
8. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, et al. *An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comment to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel satellite to European Paediatric Neurology Society meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. Eur J Paediatr Neurol*, 6:293-297, 2002
9. Bahi-Buisson N, Guellec I, Nabbout R, Guet A, Nguyen G. *Parental view of epilepsy in Rett Syndrome. Brain Dev*, 30(2):126-130, 2008

Sindrome di West criptogenetica: evoluzione cognitiva e studio neurofisiologico in 28 pazienti seguiti dall'esordio

Cryptogenetic West Syndrome: cognitive outcome and neurophysiologic study in 28 patients followed from the onset

F. Ragona*, M. Morbi*, S. Binelli*, I. De Giorgi*, L. Obino*, E. Freri*, F. Panzica*, S. Franceschetti*, T. Granata*

*U.O. di Neuropsichiatria Infantile, *U.O. di Neurofisiologia Clinica, Fondazione I.R.C.S.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

SUMMARY

In West Syndrome, as for other epilepsies, under the heading "cryptogenic" are probably included both patients with a true age-dependent epilepsy with favorable outcome, and patients with hidden etiology. We report a prospective longitudinal study of 28 patients diagnosed at the onset of spasms as having "Cryptogenic West Syndrome" (CWS), followed up with these aims: 1) to describe clinical and cognitive outcome 2) to identify prognostic factors 3) to identify electroclinical features that can suggest the symptomatic origin of spasms. The diagnosis of CWS was done in patients that fulfilled all these criteria: presence of spasms in series, hypsarrhythmia, no previous signs of brain damage, normal development until the onset of spasms, normal MRI. All the patients have been serially evaluated, for a mean period of $9,5 \pm 4,7$ years, by neurological examination, standardized cognitive assessment and EEG recordings; selected EEG recordings underwent signal analysis including autospectra, coherence and phase analyses in order to assess the changes during follow-up. The outcome was favourable in 14 patients: no seizure recurred and mental development was completely normal. On the contrary, 7 patients continued to have seizures and 7 children developed mental retardation. The evaluation of the electroclinical features at onset demonstrated that a favorable outcome is predictable in patients with: preserved visual function, symmetric spasms, diffuse ictal eeg and classic hypsarrhythmia. Signal analysis demonstrated that in patients with persisting spasms or evolution in focal epilepsy, late seizure onset had the same lateralization as that assessed on ictal events associated with early spasms. The consistent lateralization suggests that the early ictal pattern may help to assume "non-visible" cortical lesion that will continue to have a leading effect on late ictogenesis.

Key-words: West Syndrome, Infantile spasms, Cognitive outcome

INTRODUZIONE

Nella Sindrome di West, come per altre epilessie, la definizione "criptogenetica" include probabilmente pazienti con una epilessia idiopatica età dipendente, a prognosi favorevole, e pazienti con epilessia sintomatica di patologie non evidenti all'esordio degli spasmi (1-3). Il lavoro presenta i risultati di uno studio longitudinale, prospettico, condotto su pazienti in cui era stata posta all'esordio la diagnosi di Sindrome di West criptogenetica (SWC), sulla

base dei seguenti criteri: presenza di spasmi in serie, presenza di ipsaritmia classica o "variante" (4), assenza di segni clinici o strumentali di danno del sistema nervoso centrale, normale sviluppo psicomotorio fino all'esordio degli spasmi. Gli obiettivi dello studio erano: 1) descrivere l'evoluzione elettroclinica e cognitiva a lungo termine; 2) individuare gli elementi clinici ed elettroencefalografici che, presenti all'esordio, potessero avere valore predittivo sulla evoluzione; 3) individuare le caratteristiche elettrocliniche indicative di una possibile

natura sintomatica degli spasmi, che rendono necessaria la rivalutazione eziologica.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha incluso 28 pazienti, osservati dall'esordio, e seguiti per un periodo medio di 9,5 anni (range 2-16,5 anni). Nel corso del follow-up sono stati eseguiti, a cadenza regolare: valutazione neurologica, EEG in veglia e sonno, valutazione standardizzata dello sviluppo cognitivo e delle abilità scolastiche. In nove pazienti, in cui il correlato EEG dello spasmo includeva attività rapida, è stata compiuta un'analisi spettrale, di coerenza e di fase. Analoga analisi è stata condotta sulla attività rapida critica registrata nel corso del follow-up in 4 pazienti con crisi persistenti (5).

RISULTATI

Al termine del follow-up (età media dei pazienti: 9.9 anni, range 3-17) una evoluzione favorevole è stata osservata in 14 pazienti: in questi non vi è stata ricorrenza di crisi e lo sviluppo cognitivo e le abilità scolastiche erano normali. Negli altri 14 pazienti l'evoluzione è stata caratterizzata dalla presenza di crisi in 7 casi (persistenza di spasmi in 2, evoluzione in epilessia focale in 2, in Sindrome di Lennox-Gastaut in 3) e dalla presenza di ritardo mentale in 7. In 5 pazienti la rivalutazione diagnostica ha permesso di identificare la presenza di un fattore causale della epilessia: alterazione strutturale della corteccia in 3, neurofibromatosi tipo I in 1, sindrome genetico-costituzionale in 1 caso. L'analisi delle caratteristiche elettrocliniche di esordio ha consentito di individuare quali elementi di valore prognostico positivo l'assenza di segni focali clinici ed EEG e l'immediata efficacia della terapia. In particolare, nei pazienti a evoluzione positiva, l'EEG era caratterizzato da ipsaritmia "classica" e il correlato del singolo spasmo era costantemente diffuso e privo di attività rapida focale o lateralizzata.

Tra i 9 pazienti in cui è stata compiuta l'analisi

spettrale del segnale EEG critico all'esordio, quattro hanno avuto ricorrenza di crisi ed in questi il correlato EEG ha mantenuto una localizzazione a carico dello stesso emisfero in cui era stato identificato l'esordio della scarica rapida correlata agli spasmi.

CONCLUSIONI

L'analisi della casistica conferma l'eterogeneità dei pazienti definiti all'esordio come affetti da SWC anche quando la definizione viene applicata con criteri restrittivi. Nella metà dei nostri casi l'evoluzione è stata favorevole sia per quanto riguarda il completo controllo delle crisi sia per la buona evoluzione neuropsicologica. L'analisi delle caratteristiche elettrocliniche presenti all'esordio ha consentito di evidenziare, quale carattere distintivo in questo gruppo, l'assenza di segni focali del correlato EEG dello spasmo. Come già segnalato in letteratura elementi di focalità o lateralizzazione delle anomalie intercritiche o critiche erano invece costantemente presenti nei pazienti a evoluzione sfavorevole (6). Nei soggetti in cui è stato possibile ipotizzare, sulla base dell'analisi spettrale, un inizio emisferico del correlato EEG associato agli spasmi all'esordio, le crisi tardive hanno mantenuto una lateralizzazione a carico dello stesso emisfero. La persistenza di attività rapida focale, in alcuni casi evidenziabile solo all'analisi spettrale, ha sostenuto l'ipotesi della natura sintomatica degli spasmi e indotto una riconsiderazione eziologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lux AL, Osborne JP. *A proposal for Case Definitions and Outcome Measures in Studies of Infantile Spasms and West Syndrome: Consensus Statement of the West Delphi Group*. *Epilepsia*, 45(11): 1416-1428, 2004
2. Engel J. *International League Against Epilepsy Commission Report: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the International League Against Epilepsy task force on classification and terminology*. *Epilepsia*, 42(6):1-8, 2001

3. Riikonen R. *A Long-term Follow-up Study of 214 Children with the syndrome of Infantile Spasms.* Neuropediatrics, 13:14-23, 1982
4. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. *Hypsarrhythmia: variations on the theme.* Epilepsia, 25(3):317-325, 1984
5. Panzica F, Binelli S, Canafoglia L, Casazza M, et al. *Ictal EEG Fast Activity in West Syndrome: From Onset to Outcome.* Epilepsia, 48(11):2101-2110, 2007
6. Dulac O, Plouin P, Jambaque I. *Predicting Favorable Outcome in Idiopathic West Syndrome.* Epilepsia, 34(4):747-756, 1993

Steroidi nel trattamento delle epilessie in età pediatrica: studio di efficacia in 41 pazienti con crisi farmacoresistenti

Steroid treatment in childhood drug-resistant epilepsy: a retrospective study in 41 patients

L. Obino, E. Freri, F. Ragona, I. De Giorgi, T. Granata

U.O. Neuropsichiatria Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

SUMMARY

Only few clinical data are available to support efficacy of corticosteroid therapy in epilepsy other than a few specific epileptic syndromes such as West syndrome. This retrospective study includes 41 children, who received at least one steroid course (methyl-prednisolone, ACTH, hydrocortisone or dexamethasone) for the treatment of drug-resistant epilepsy. The study was aimed at evaluating the efficacy of steroid treatment in 41 children with drug resistant epilepsy, including epileptic encephalopathy, worsening of seizure frequency, non convulsive epileptic status or *epilepsia partialis continua* (EPC). The etiology of epilepsy consisted of a broad range of causes spanning from metabolic disorders to cortical dysplasia. The treatment was judged as effective when epileptic status ceased, or when seizure were reduced by at least 50%. Assessment of efficacy in EPC was based on motor improvement and EEG polymyographic recordings. Overall, steroid treatments were effective at least once in 35/41 patients. Only in 5% of the patients steroids were withdrawn due to the severity of side effects. Our study demonstrates a dramatic efficacy of steroidal immunomodulators in the treatment of seizures in children. Remarkably, this positive outcome appears to be largely independent from the underlying etiology and class of steroids used.

Key-words: Corticosteroid, ACTH, Treatment, Epilepsy

INTRODUZIONE

L'efficacia della terapia steroidea in alcune forme di epilessia, quali la Sindrome di West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner, è ampiamente documentata (1-3), mentre l'impiego di questo trattamento in altre forme di epilessia è supportato da una letteratura più esigua (4-7). L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia della terapia corticosteroidea in bambini con epilessia farmacoresistente.

MATERIALI E METODI

Lo studio, retrospettivo, è stato condotto su 41 pazienti. Il trattamento era stato effettuato per

una delle seguenti condizioni: encefalopatia epilettica (EE), 7 casi, aggravamento della frequenza critica (AFC), 12 casi, stato di male focale motorio o generalizzato non convulsivo (SdMnc), 18 casi, epilessia parziale continua (EPC), 9 casi. Ventitre pazienti hanno effettuato più di un trattamento, in media 2,3 trattamenti/paziente, per un totale di 96 trattamenti. Sono stati esclusi i pazienti con forme di epilessia in cui è nota l'efficacia della terapia steroidea, quali la sindrome di West, la Sindrome di Lennox-Gastaut, la Sindrome di Landau-Kleffner, l'epilessia con punte onde continue nel sonno e le epilessie sintomatiche di processi infiammatori documentati (e.g. encefalite di Rasmussen).

Il trattamento è stato giudicato efficace se si otteneva una riduzione della frequenza critica

superiore al 50%, l'interruzione dello stato di male, o la interruzione o riduzione funzionalmente significativa della EPC.

Il follow-up ha avuto una durata media di 2 anni e 8 mesi (15 giorni - 3 anni 9 mesi).

RISULTATI

La casistica è costituita da 41 pazienti (20 femmine e 21 maschi), l'età media al trattamento era compresa tra 6 mesi e 14 anni (media: 6 anni).

I pazienti erano affetti da epilessia sintomatica, a causa identificata in 19 casi: malformazioni strutturali dell'encefalo (6 pazienti), encefalopatia infiammatoria cronica (6 pazienti), encefalopatie progressive da difetto noto (3 pazienti, tra i quali 2 pazienti affetti da malattie di Krabbe giovanile, sottoposti a trapianto di midollo), cromosomopatie (2 pazienti), paralisi cerebrali infantili (2 pazienti).

Sono stati impiegati i seguenti farmaci: desametasone (e.v. o i.m.), 33 trattamenti, ACTH, 30, idrocortisone (intramuscolo o per via orale), 18, metilprednisolone e.v., 14. La scelta del trattamento è avvenuta su base empirica, nel trattamento delle encefalopatie epilettiche è stato scelto preferenzialmente l'ACTH e per la EPC il metilprednisolone.

Il trattamento steroideo è risultato efficace nel 79% dei trattamenti, indipendentemente dalla eziologia. In particolare, la terapia ha determinato una riduzione della frequenza delle crisi superiore al 50% nel 76% dei trattamenti eseguiti per EE e nel 81% dei trattamenti eseguiti per AFC; il trattamento eseguito per stato di male è stato efficace nell'85% dei casi, e una riduzione significativa della intensità della EPC con conseguente vantaggio funzionale è stato ottenuto nel 62% dei trattamenti effettuati.

Nella maggior parte dei pazienti trattati con successo per SdMnc e AFC, al termine del ciclo di steroide la frequenza critica è ritornata analoga a quella della fase precedente l'aggravamento delle crisi. Nei trattamenti effettuati per EE il beneficio è persistito nel 60% dei casi anche a dosi di mantenimento molto basse e nel 13% anche dopo la sospensione del trattamento, per un periodo medio di 2 anni e

9 mesi. Nei pazienti con EPC il miglioramento ottenuto è persistito nel 63% dei casi anche in fase di riduzione posologica, e nel 25% dei casi dopo la sua sospensione (per un periodo medio di 1 anno 3 mesi).

La ripetizione dei trattamenti nei pazienti non responsivi a un primo ciclo, confermava la sostanziale inefficacia dello steroide.

Per quanto riguarda il tipo di farmaco impiegato, l'ACTH è risultato più efficace dell'idrocortisone nei pazienti con EE, e il metilprednisolone più efficace di idrocortisone e desametasone nelle EPC.

Effetti collaterali clinicamente rilevanti sono stati osservati nel 59% dei casi, ma solo nel 5% dei casi la loro gravità è stata tale da indurre la sospensione della terapia.

CONCLUSIONI

I dati dello studio suggeriscono che i corticosteroidi possono rappresentare una valida opzione terapeutica nelle fasi di aggravamento della sintomatologia epilettica in bambini farmacoresistenti, anche quando affetti da epilessie non inquadrabili nelle "classiche" encefalopatie epilettiche o da epilessie focali. Per quanto riguarda la eziologia, è da segnalare che il trattamento è stato efficace non solo in pazienti con processi infiammatori cronici, come prevedibile, ma anche in pazienti con patologie statiche su base malformativa o clastica. Questa relativa specificità di risposta dipende probabilmente dai complessi meccanismi attraverso i quali lo steroide esercita la sua attività antiepilettica. Oltre a un effetto antinfiammatorio diretto, possono avere un ruolo l'azione antiedemigena focale e la modificazione della funzionalità della barriera ematoencefalica (con conseguente maggiore accessibilità dei farmaci all'area epilettogena), e un possibile effetto neuromodulatore diretto.

BIBLIOGRAFIA

1. Snead OC, Benton JW Jr, Hosey LC, et al. Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology*, 39(8):1027-1031, 1989

2. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. *Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone.* J Pediatr, 112(3):389-396, 1998
3. Sher PK, Sheikh MR. *Therapeutic efficacy of ACTH in symptomatic infantile spasms with hypsarhythmia.* Pediatr Neurol, 9(6):451-456, 1993
4. Charuvanij A, Ouvrier RA, Procopis PG, et al. *ACTH treatment for intractable seizures of childhood.* Brain Develop, 14(2):102-106, 1992
5. Verhelst H, Boon P, Buyse G, et al. *Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature.* Seizure, 14:412-421, 2005
6. Sinclair DB. *Prednisone therapy in pediatric epilepsy.* Pediatr Neurol, 28:194-198, 2003
7. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. *Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms.* Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1, 2007

Outcome dopo stimolazione vagale in soggetti con crisi di caduta e ritardo mentale

Outcome after vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and mental retardation

N. Zamponi, E. Cesaroni, A. Paggi*, A. Ortenzi*, F. Rychlicki*, M. Scerrati*

SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio di Alta Specializzazione "G. Salesi"; *Clinica Neurologica; *SOD Neurochirurgia; **Clinica di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Ancona

SUMMARY

We evaluated the seizure outcome in 39 children and adolescents VNS implanted for intractable epilepsy with drop attacks and mental retardation. Twenty five patients suffered from severe partial epilepsy, 14 were affected by Lennox-Gastaut syndrome. We have been used a novel classification for outcome wich includes assessment of both seizure frequency and severity (Class I-VII). At the follow up date 8 patients were in Class I-III (seizure free or > 50% seizure reduction) . Eight patients were in Class IV (seizure number unchanged after VNS but significant reduction in seizure severity and duration). VNS has little efficacy on drop attacks, therefore callosotomy would be a better surgical option for this kind of seizures

Key-words: Drop attacks, Children, Lennox-Gastaut, Partial epilepsy, VNS

INTRODUZIONE

I pazienti affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut o da epilessie parziali gravi con foci multipli e importante bisincronismo EEG riconoscono nelle crisi di caduta la manifestazione clinica più frequente e invalidante (1).

La callosotomia anteriore è storicamente considerata l'approccio terapeutico più efficace.

La VNS, in uso in Europa dal 1994, è stata utilizzata con buoni risultati in pazienti con crisi di caduta nell'ambito di diverse sindromi epilettiche (2, 3).

Scopo dello studio è quello di valutare i risultati della VNS sulle crisi di caduta in un gruppo omogeneo di pazienti affetti da questo tipo di crisi particolarmente invalidante e di verificare se esistono differenze di efficacia fra soggetti affetti da sindromi epilettiche differenti.

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati prospetticamente 39 pazienti affetti da Sindrome di Lennox Gastaut e epilessia parziale grave in cui crisi di caduta atoniche e toniche rappresentavano il principale evento parossistico.

Outcome clinico

Sono stati presi in considerazione i risultati precoci (entro 1 anno dall'impianto) in assenza di modificazioni sostanziali della terapia antiepilettica.

La valutazione dell'outcome è stata effettuata tramite una scala di valutazione comprendente sette classi (I-VII) introducendo oltre al parametro numerico della variazione percentuale delle crisi fra il periodo pre- e post-VNS anche una scala analogica destinata alla valutazione della modifica delle caratteristiche delle crisi (intensità e durata) e delle caratteristiche del periodo post critico. I pazienti compresi nelle classi I-IV sono stati considerati responders.

Outcome neuropsicologico

La valutazione degli aspetti neuropsicologici e di QOL è stata effettuata attraverso una batteria di test standardizzati somministrati prima dell'impianto e dopo un anno. I test utilizzati includono scale di valutazione del QI adeguate alle diverse fasce di età e alla entità del ritardo mentale, la Vineland Behavior Assessment Scale (VBAS) per la valutazione della Qualità della vita (QOL) e una scala analogica di soddisfazione parentale costruita ad hoc.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

Quattordici pazienti erano affetti da Sindrome di Lennox-Gastaut, 25 da epilessia parziale severa.

Si tratta di 19 maschi e 20 femmine. L'età media al momento dell'impianto era di 13.8 anni, la durata media dell'epilessia era di 12.2 anni, l'età media di insorgenza delle crisi era di 1.6 anni. L'etiologia dell'epilessia era criptogenica in 13 casi e sintomatica in 26 casi.

Fra i casi sintomatici l'etiologia prevalente è rappresentata dalle displasie corticali bilaterali o multilobari (10/26).

Outcome delle crisi

Alla data dell'ultimo controllo, un paziente era seizure free (Classe I), un paziente ha visto ridursi le crisi di caduta del 90% (Classe II), sei pazienti hanno ottenuto una riduzione delle crisi di caduta del 50-75% (classe III).

Altri 8 pazienti hanno riferito un numero di crisi invariato ma una sostanziale riduzione della intensità e della durata delle stesse con cadute meno rovinose e più breve periodo post critico (Classe IV). La quasi totalità dei pazienti collocabili nelle classi I-IV era affetta da epilessia parziale e presentava crisi di caduta tonica.

Tredici/14 pazienti affetti ad Sindrome di Lennox-Gastaut erano invece collocabili nelle classi V-VII e pertanto considerati non responders. La risposta clinica si è mostrata stabile nel tempo senza variazioni rilevanti dopo il primo anno dall'impianto.

Outcome neuropsicologico

Nessun paziente ha dimostrato modificazioni significative dello stato mentale; in una ristretta percentuale dei casi (30%) si è ottenuto un miglioramento della vigilanza diurna e della interazione relazionale valutato attraverso la VBAS. Il grado di soddisfazione parentale valutato attraverso la scala analogica ha dimostrato una buona accettazione della metodica nei 2/3 casi.

DISCUSSIONE

Nel nostro campione una risposta ottimale si è ottenuta nel 20% dei casi; a questi vanno aggiunti quei pazienti che pur non avendo presentato una riduzione numerica delle crisi di caduta hanno ottenuto una significativa riduzione di intensità e durata delle stesse con conseguente positivi effetti sulla QOL e sulla soddisfazione parentale. Pertanto il 39.1% dei pazienti ha complessivamente tratto giovamento dall'impianto di VNS anche se talora il beneficio è limitato ad una modifica della gravità delle crisi piuttosto che al loro numero.

CONCLUSIONI

La VNS ha una modesta efficacia sulle crisi di caduta soprattutto di tipo atonico. La callosotomia anteriore è stata recentemente rivalutata e riproposta quale metodica chirurgica di scelta ai fini di ottenere il controllo delle crisi di caduta soprattutto di quelle atoniche nell'ambito di una Sindrome di Lennox-Gastaut. I dati provenienti dagli ultimi lavori della letteratura evidenziano una percentuale di responders compresa fra il 75 e il 92% con una riduzione delle cadute superiore al 75% (2, 4-6).

I pochi lavori della letteratura che comparano l'efficacia della callosotomia nei confronti della VNS confermano tali risultati (7). Riteniamo pertanto che la callosotomia anteriore debba essere ancora considerata la metodica di trattamento privilegiata per i pazienti affetti da crisi di caduta atonica mentre la VNS potrebbe avere un ruolo nel controllo delle crisi di caduta tonica che si verificano nell'ambito di una epilessia parziale grave.

BIBLIOGRAFIA

1. Tassinari CA, Michelucci R, Shigematsu H, Seino M. *Atonic and falling seizures*. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 605-16, 1997
2. Wong TT, Kwann SY, Chang KP, et al. *Corpus callosotomy in children*. *Childs Nervous System*, 22(8):999-1011, 2006
3. Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SMAA, et al. *Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut Syndrome. Clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness*. *J Clin Neurophysiol*, (5):419-428, 2001
4. Taketoshi M, Shimizu H. *Surgical outcome of Corpus Callosotomy in Patients with Drop attacks*. *Epilepsia*, 42(1):67-71, 2001
5. Turanh G, Yalnizoglu D, Genc-Aikgoz, Akaln N, Topcu M. *Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhdhod onset intractable epilepsy*. *Child's Nerv Syst*, 22:1322-1327, 2006
6. Rathore C, Abrham M, Rao MR, et al. *Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation*. *Brain and Development*, 29:577-585, 2007
7. You SJ, Kang HC, Ko TS, et al. *Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-gastaut Syndrome*. *Brain Dev*, 30(3):195-199, 2008

Utilizzo dell'implantable loop recorder in epilettologia

Utility of implantable loop recorder in epileptology

E. Montalenti, M. Jorfida*, R. Colonna, F. Bert, P. Benna

Servizio per l'epilessia, *Cardiologia, Università degli Studi, Torino

SUMMARY

The implantable loop recorder (ILR) can record cardiac electric activity for very long periods (up to 24 months) and automatically detect arrhythmic episodes. Cardiological indications for ILR are well established; in epileptology it can be utilized both for differential diagnosis between convulsive syncope and seizure and to identify patients with severe bradyarrhythmias during seizure. We implanted 10 patients (7 in differential diagnosis, 3 for suspected ictal bradycardia syndrome); by now an implantation of pace maker was needed in 3 patients. We describe two cases.

Key-words: Loop recorder, Ictal bradycardia syndrome, SUDEP

INTRODUZIONE

Il Loop Recorder Impiantabile (ILR) è uno strumento in grado di registrare l'attività elettrocardiografica per periodi assai prolungati (fino a 24 mesi). Le indicazioni cardiologiche riguardano le sospette aritmie o le sincopi ad eziologia incerta, qualora esse si presentino in modo sporadico (1). Sono possibili tuttavia ulteriori indicazioni. In epilettologia, ad esempio, la diagnosi differenziale tra le sincopi, specie con componente convulsiva e le crisi è un problema clinico frequente: in uno studio del 2000 (2) in 78 soggetti con perdite di coscienza e componente convulsiva, utilizzando metodiche cardiologiche (ILR, Tilt-test, massaggio seno carotideo) una diagnosi alternativa è emersa nel 42% dei casi.

I pazienti con epilessia inoltre possono presentare, in corso di crisi, aritmie potenzialmente fatali, condizione definita come "ictal bradycardia syndrome" ed è possibile che la componente aritmica sia responsabile di almeno una parte delle morti improvvise in corso di crisi (SUDEP). Nell'unico studio effettuato con ILR in soggetti selezionati con epilessia farmaco-resistente (3) una bradiaritmia suffi-

cientemente importante da richiedere l'impianto di pace-maker è stata riscontrata in 4 pazienti su 20.

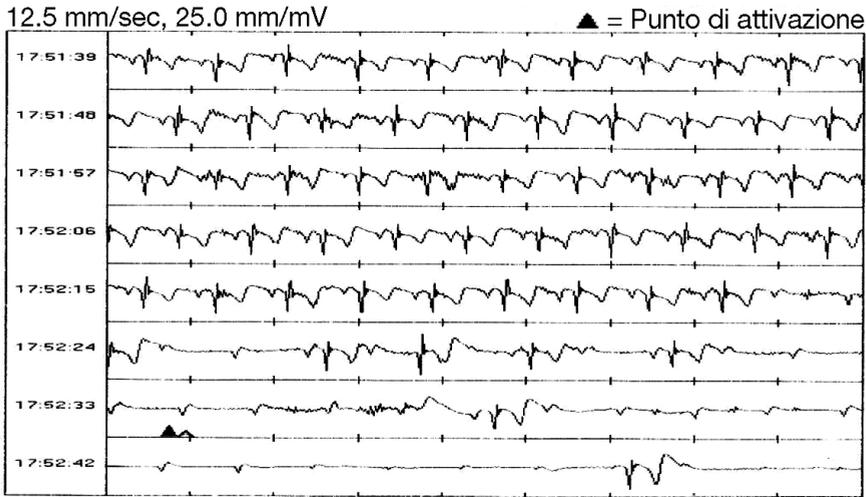
MATERIALI E METODI

È stato stilato un protocollo di indagine clinico-strumentale in collaborazione con la cardiologia universitaria per valutare i pazienti affetti da:

- Episodi di perdita di coscienza transitoria, le cui caratteristiche cliniche e le cui indagini neurologiche e cardiologiche non consentano di porre una diagnosi di certezza e la cui sporadicità degli episodi non permetta una registrazione video-EEG-ECGrafica.
- Pazienti con epilessia parziale farmaco-resistente, la cui sintomatologia critica sia evocativa, o sia divenuta sospetta nell'evoluzione della malattia, di aritmia critica, per la presenza di fenomeni quali caduta o intenso pallore.

Ai pazienti in cui l'indagine cardiologica intercritica non evidenzia elementi di rilievo viene posizionato un implantable loop recorder programmato per registrare automaticamente episodi di

Figura 1. Episodio di asistolia registrato con ILR durante episodio di perdita di coscienza con componente convulsiva.



bradicardia (< 40 battiti al minuto) o tachicardia (> 140 battiti al minuto) ed anche attivabile in caso di comparsa di un evento clinico.

RISULTATI

Sono finora stati posizionati 10 implantable loop recorder. In 7 casi (gruppo 1: 4 femmine, 3 maschi, età media 58,7 anni), la motivazione è stata quella di una diagnosi differenziale in episodi sporadici di perdita di coscienza. In 3 casi (gruppo 2: 1 femmina, 2 maschi) l'impianto è stato effettuato in pazienti con epilessia farmaco-resistente nel sospetto clinico (determinato dalla comparsa tardiva di sintomi quali ipotonia, pallore, caduta nella fase terminale della crisi) di bradicardia ictale. L'attuale follow-up è inferiore alle potenziale estensione temporale del monitoraggio, per cui non è ancora possibile quantificare l'utilità della metodica. Nel gruppo 1 al momento l'impianto di pace-maker è stato ritenuto indicato ed effettuato in due casi, nel gruppo 2 al momento in un caso la diagnosi è stata confermata, con impianto di pace maker. Descriviamo brevemente due casi in cui l'indagine con ILR si è rivelata clinicamente rilevante. M.B., donna di 73 anni, affetta da molti anni da

epilessia del lobo temporale; negli ultimi due anni inizia a presentare, oltre alle crisi abituali, alcuni eventi critici complicati da caduta e con pallore al termine della crisi. Il monitoraggio con ILR ha evidenziato la concomitanza, solo nel caso di alcune delle crisi con caduta, di bradicardia critica con frequenza inferiore a 30 battiti al minuto, per cui è stato posizionato pacemaker. A 3 mesi di follow-up le cadute si sono ridotte del 90%, in assenza di modificazioni della frequenza critica abituale. M.P., donna di 60 anni, dal 1996 aveva presentato sincope ortostatiche nel contesto di una disautonomia primaria. Nel 2004 riscontro di carcinoma mammario, chemio- e radio-trattato. Compagno in seguito eventi con sintomatologia differente, caratterizzati da caduta e successiva convulsione, con comparsa frequentemente morfeica o comunque in clinostatismo per cui in altro ospedale fu posta diagnosi di epilessia ed impostata terapia con valproato rivelatasi inefficace. Il monitoraggio con ILR ha consentito di correggere la diagnosi grazie al riscontro di un episodio di asistolia di durata > 25 secondi, con esordio precedente alla comparsa dei fenomeni convulsivi (Fig. 1). Dopo il posizionamento di pace maker e la sospensione della terapia con AED, la paziente non ha più presentato alcun evento (follow-up: 12 mesi).

CONCLUSIONI

L'implantabile loop recorder appare in grado di fornire elementi di rilievo sia nella diagnosi differenziale tra epilessia e sincope cardiogena, sia nella documentazione di crisi epilettiche con evoluzione in ictal bradycardia syndrome (risolvibile con l'impianto di pacemaker permanente).

Il numero di pazienti è ancora troppo ridotto ed il follow-up complessivo troppo breve per quantificare l'effettiva utilità della metodica

Il numero elevato di impianto di PM nella nostra piccola casistica è dovuto verosimilmente all'iperselezione dei pazienti

L'indagine è ancora costosa ed invasiva per essere proposta a tutti i soggetti con epilessia farmacoresistente

BIBLIOGRAFIA

1. The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope - Update 2004*. *Europace*, 6:467-537, 2004
2. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scepers B, Fitzpatrick AP. *Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause*. *J Am Coll Cardiol*, 36(1):181-184 2000
3. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. *Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study*. *Lancet*, 364: 2212-2219 2004

Farmacoresistenza e sclerosi ippocampale in un modello di epilessia del lobo temporale: evidenze a favore di una relazione con la lesione dell'area CA3

Pharmacoresistance and hippocampal sclerosis in a model of temporal lobe epilepsy: evidence for a relationship with lesion of the CA3 region

D. Longo*, E. Baldelli*, L. Manca*, G. Gatti[§], E. Perucca[§], M. Avoli[#], G. Biagini*

*Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Modena; [§]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi, Pavia; [#]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada

SUMMARY

Temporal lobe epilepsy (TLE) with hippocampal sclerosis is the most common type of pharmacoresistant epilepsy in adults. We investigated whether hippocampal damage could influence the response to antiepileptic drugs in the pilocarpine model of TLE. Sprague-Dawley rats were injected with intraperitoneal (i.p.) pilocarpine (380 mg/kg), and the provoked status epilepticus (SE) was quelled after 30 or 120 minutes with i.p. diazepam (20 mg/kg). After 3 weeks, when all the animals developed spontaneous recurrent seizures, we implanted osmotic minipumps to assure a constant release of carbamazepine (CBZ, 4 mg/kg/h) or vehicle (epileptic controls). After one week, during which we monitored seizure frequency, we sacrificed the animals to assess the hippocampal damage. We found a highly predictable ischemic-hemorrhagic lesion in the CA3 stratum lacunosum-moleculare of rats exposed to 120 min SE. Although ablating the perforant path terminal field, this lesion was significantly ($p < 0.05$) less pronounced in animals with a SE of 30 minutes. All the rats were resistant to CBZ. Moreover, rats exposed to 120 minutes of SE showed a 6-fold increase in frequency of spontaneous seizures during CBZ administration. These data suggest that the loss of direct inputs from the entorhinal cortex to CA3 can worsen the response to CBZ treatment in a model of TLE.

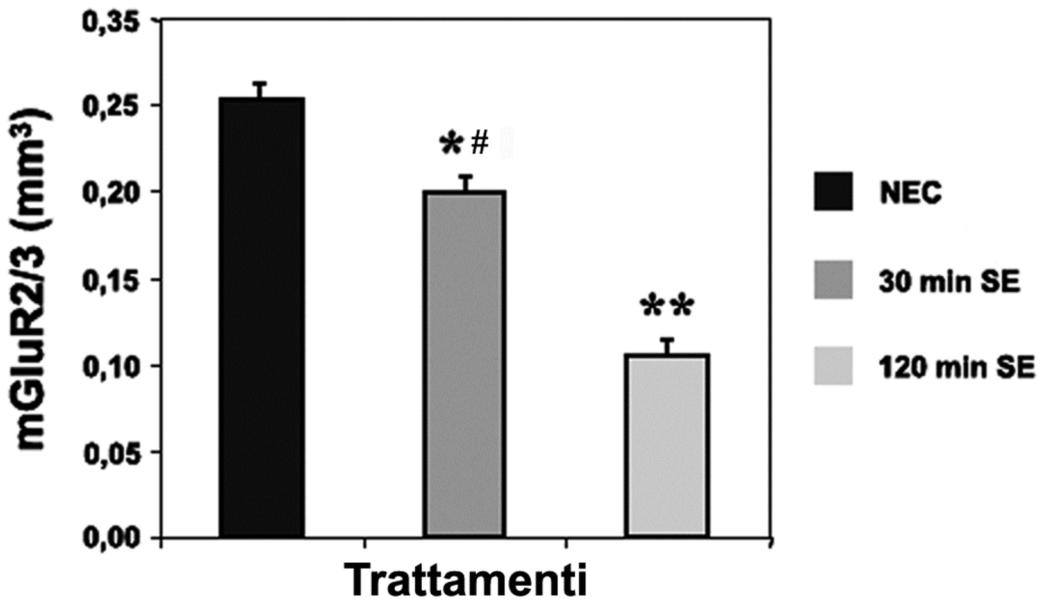
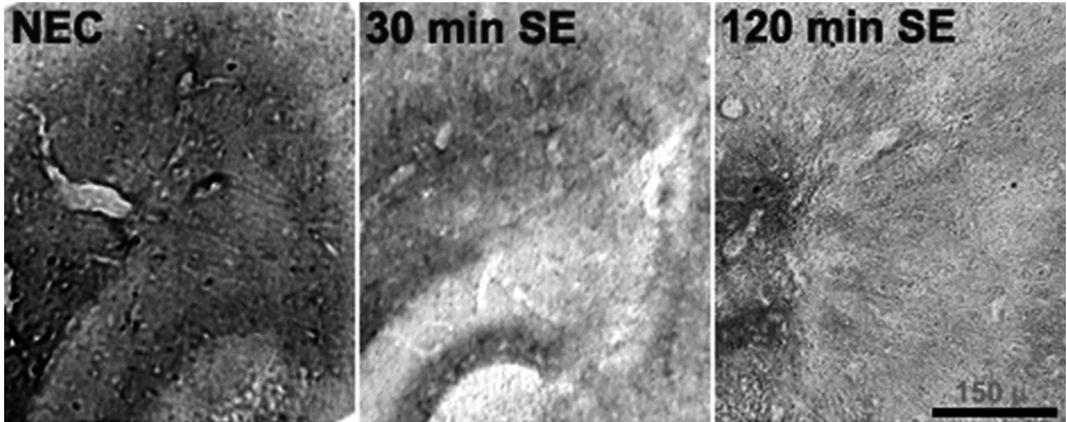
Key-words: Antiepileptic drug, Hippocampus, Hemorrhage, Immunohistochemistry, Ischemia, Paradoxical effect, Pharmacoresistance, Pilocarpine, Temporal lobe epilepsy

RAZIONALE E OBIETTIVI

L'epilessia del lobo temporale (TLE) è spesso associata a sclerosi mesiale: questa coinvolge varie aree del sistema limbico come l'ippocampo, amigdala e corteccia entorinale (EC). In modelli *in vitro*, è stato dimostrato che nell'area ippocampale CA3 ha origine un'attività neuronale sincrona del tutto simile all'attività interictale osservata nell'EEGrama dei pa-zienti affetti da TLE. Questa attività, alla frequenza di 1 Hz, è in grado di bloccare l'insorgenza di scariche ictali in EC (1). In topi divenuti epilettici in seguito alla somministrazione di pilocarpina, la regione CA3 è ipofunzionante: l'attività interictale prodotta da

CA3 diminuisce, infatti, a 0,5 Hz e non è più in grado di bloccare l'attività ictale in EC (2). Nello stesso modello, inoltre, è stata dimostrata la presenza di una lesione caratteristica della via perforante che interrompe la connessione tra EC e CA3 (3). Secondo Leite e Cavalheiro (4), i test preclinici sull'efficacia dei farmaci antiepilettici avrebbero un valore aggiunto se fossero condotti anche su modelli sperimentali che mimino il quadro fisiopatologico dei pazienti, requisito soddisfatto dal modello della pilocarpina (5). Pertanto abbiamo utilizzato questo modello di TLE per valutare se il danno a livello della via perforante possa influenzare l'insorgenza di farmacoresistenza alla CBZ.

Figura 1. Reazione di immunostochimica e quantificazione dell'immunoreattività ottenuta con l'anticorpo mGluR2/3 in controlli non epilettici (NEC), e in animali sottoposti a 30 o 120 minuti di SE. È possibile notare una progressiva perdita di immunoreattività nelle fibre della via perforante (barra di calibrazione 150 μm). L'immunoreattività è stata quantificata tramite analisi densitometrica. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ vs NEC; # $p < 0,05$ vs 120 min SE, analisi della varianza e test di Tukey.

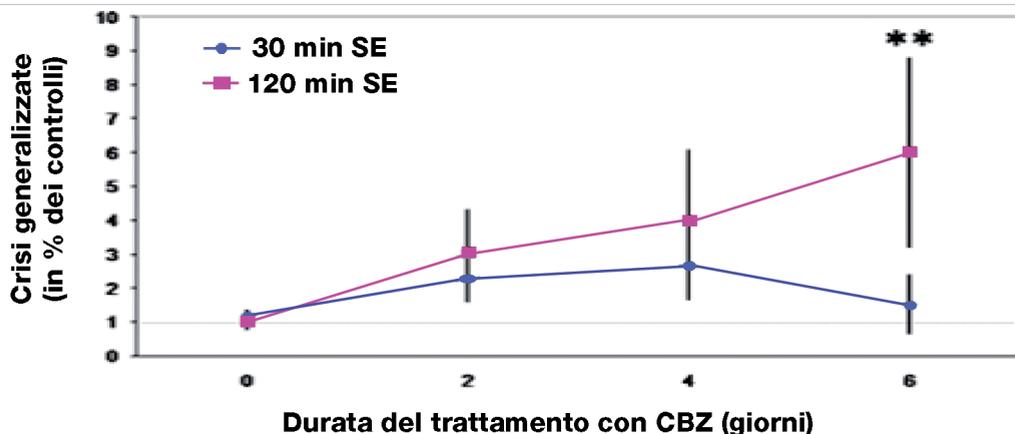


MATERIALI E METODI

Abbiamo utilizzato ratti Sprague-Dawley maschi adulti, ai quali abbiamo somministrato pilocarpina (380 mg/kg) inducendo stato epilettico (SE) di 30 o 120 minuti. Dopo l'induzione di SE, gli animali sono stati videoregistrati per determinare la comparsa e la frequenza di crisi epilettiche spontanee. Dopo 3 settimane,

gli animali divenuti epilettici sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per l'impianto di minipompe osmotiche a rilascio costante di CBZ (4 mg/kg/h) o di solvente (dimetilsolfossido/glicole propilenico/etanolo). Dopo una settimana di trattamento e videoregistrazione, i ratti sono stati sacrificati per caratterizzare il grado di lesione della via perforante utilizzando un anticorpo per il recettore meta-

Figura 2. Analisi della frequenza delle crisi generalizzate durante la settimana di trattamento con CBZ. Si può notare come il farmaco non sia efficace nel ridurre la frequenza delle crisi, e come questa aumenti significativamente nel gruppo esposto a 120 min di SE. La frequenza delle crisi è presentata come variazione percentuale rispetto al valore medio dei rispettivi gruppi di controllo (animali spontaneamente epilettici trattati con il solvente della CBZ). ** $p < 0,01$, analisi della varianza per misure ripetute.



botropo del glutammato mGluR2/3 e colorando le fibre con Black-Gold. Inoltre, sono stati raccolti campioni ematici per dosare la CBZ.

RISULTATI

Accanto al danno neuronale, l'analisi istologica del tessuto ha dimostrato la presenza di una lesione ischemico-emorragica già descritta da Biagini et al. (3). Con la colorazione Black-Gold abbiamo riscontrato che tale lesione comporta la parziale ablazione delle fibre della via perforante. Utilizzando un anticorpo anti-mGluR2/3, abbiamo quantificato il valore di immunoreattività residua corrispondente ai terminali della via perforante, constatando una lesione significativamente ($p < 0,05$; analisi delle varianze e test di Tukey) minore nei ratti esposti a 30 minuti di SE ($n = 40$), rispetto al gruppo esposto a 120 minuti ($n = 18$, Fig. 1). Tali animali, alla comparsa delle crisi spontanee, sono stati inoltre trattati con CBZ ($n = 39$) o solvente ($n = 11$); tuttavia, nonostante i livelli plasmatici del farmaco e del suo metabolita fossero confrontabili con quelli riportati da Doheny et al. (6, CBZ $3,008 \pm 1,463$ M/L, CBZE $4,495 \pm 2,233$ M/L), non sono state riscon-

trate variazioni nella frequenza delle crisi nei ratti esposti a 30 minuti di SE. Nei ratti esposti a 120 minuti, invece, abbiamo osservato un incremento di sei volte ($p < 0.01$) rispetto al livello basale (Fig. 2).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati ottenuti in questi esperimenti confermano che il modello della pilocarpina si presta allo studio della farmacoresistenza. Inoltre, abbiamo riscontrato la comparsa di un effetto paradossale nei ratti con vasta lesione della via perforante. Questi due eventi sembrano essere spiegabili dal dato sulla deafferentazione di CA3 in seguito alla lesione ischemico-emorragica della via perforante. Come dimostrato da Urban e Barrionuevo (7), infatti, i neuroni in CA3 vengono attivati grazie ad un effetto di sommazione lineare degli impulsi in arrivo dalle fibre muscolari del giro dentato e della via perforante diretta. Questa regolazione fisiologica dell'eccitabilità dei neuroni piramidali in CA3 viene a mancare nel nostro modello, favorendo, come già dimostrato (8), l'ictogenesi nella EC. In conclusione, riteniamo che la lesione da noi caratterizzata possa

essere responsabile della diminuzione dell'eccitabilità neuronale in CA3 e divenire un fattore prognostico sfavorevole per il trattamento con farmaci antiepilettici come la CBZ.

RINGRAZIAMENTI

La ricerca è stata finanziata dal Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (Progetto di Rilevante Interesse Nazionale – PRIN 2003060538_003) e dall'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna (Progetto Ricerca e Innovazione per l'Emilia-Romagna 2007-09, “Meccanismi, diagnosi e trattamento dell'epilessia farmaco-resistente”).

BIBLIOGRAFIA

1. Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, et al. *Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro*. Prog Neurobiol, 68:167-207, 2002
2. D'Antuono M, Benini R, Biagini G, et al. *Limbic network interactions leading to hyperexcitability in a model of temporal lobe epilepsy*. J Neurophysiol, 87:634-639, 2002
3. Biagini G, Baldelli E, Longo D, et al. *Proepileptic influence of a focal vascular lesion affecting entorhinal cortex-CA3 connections after status epilepticus*. J Neuropath Exp Neurol, 67:687-701, 2008
4. Leite JP, Cavaleiro EA. *Effects of conventional antiepileptic drugs in a model of spontaneous recurrent seizures in rats*. Epilepsy Res, 20:93-104, 1995
5. Curia G, Longo D, Biagini G, et al. *The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy*. J Neurosci Meth, 172:143-157, 2008
6. Doheny HC, Whittington MA, Jefferys JG, et al. *A comparison of the efficacy of carbamazepine and the novel anti-epileptic drug levetiracetam in the tetanus toxin model of focal complex partial epilepsy*. Br J Pharmacol, 135:1425-1434, 2002
7. Urban NN, Barrionuevo G. *Active summation of excitatory postsynaptic potentials in hippocampal CA3 pyramidal neurons*. Proc Natl Acad Sci USA, 95:11450-11455, 1998
8. Biagini G, D'Arcangelo G, Baldelli E, et al. *Impaired activation of CA3 pyramidal neurons in the epileptic hippocampus*. Neuromolecular Med, 7:325-342, 2005

Epilessia parziale familiare con sintomi uditivi associata ad anomalie generalizzate

Familial epilepsy with auditory features associated with generalized abnormalities

F. Pittau, F. Bisulli, I. Naldi, L. Licchetta, S. Musho Ilbeh*, D. Capannelli, C. Nobile*, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Bologna; *CNR Istituto di Neuroscienze, Padova; *Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università degli Studi, Trieste

SUMMARY

Purpose: To describe a family with partial epilepsy with auditory features. **Methods:** We studied a family of four generations, including 56 subjects of whom 11 had epilepsy or febrile seizure (FS). We did a complete neuro-radiological and neurophysiological study in 3 affected patients and took blood samples from 8 family members for genetic study of the LGI1/Epitempin gene. **Results:** The proband was a 57-year-old woman who has had partial epileptic seizures characterized by auditory aura, speech disturbance and sometimes secondary generalization since the age of 10 years. The interictal EEG showed both focal abnormalities on the left temporal regions and generalized abnormalities. Her daughter (26 years) had febrile seizures, and since the age of 6 years has had tonic-clonic seizures constantly preceded by auditory aura. She has been seizure-free since she was 23. There were other affected members in the maternal pedigree: 3 had FS, 2 had FS and focal epilepsy, 2 generalized seizures and one cognitive impairment and intractable focal epilepsy. One subject in the paternal pedigree had epilepsy and 2 cognitive impairment. **Conclusions:** We describe a family with epilepsy with auditory features and some atypical characteristics: ADPEAF phenotype only in the proband and her daughter, concomitant focal and generalized abnormalities on the proband EEG, a high frequency of febrile seizures, high phenotype variability and cognitive impairment. This could be a casual association or a consequence of a mutation in one or several genes.

Key-words: Partial epilepsy, Auditory aura, Epitempin

INTRODUZIONE

L'epilessia parziale autosomica dominante con sintomi uditivi (ADPEAF) è una sindrome caratterizzata da crisi focali con tipiche aure uditive e/o altri sintomi di origine temporale laterale, spesso seguite da secondaria generalizzazione (SG). Mutazioni del gene epitempina/LGI1 sono state individuate in circa il 50% delle famiglie con ADPEAF analizzate. Descriviamo dal punto di vista clinico una famiglia con epilessia parziale con sintomi uditivi e particolari caratteristiche.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato una famiglia di 4 generazioni, comprendente 56 individui (inclusi i coniu-

gi), di cui 11 affetti da epilessia e/o convulsioni febbrili (CF). In 3 membri affetti è stato possibile eseguire uno studio neuroradiologico (RM) e neurofisiologico (EEG) completo. Sono stati raccolti campioni di sangue periferico da 8 membri della famiglia per lo studio genetico delle mutazioni note del gene epitempina/LGI1.

RISULTATI

Paziente 1. Probanda: donna di 57 anni, che dall'età di 10 anni presenta crisi convulsive; dai 33 anni compaiono crisi con aura uditiva e disturbo del linguaggio. Sono presenti inoltre crisi convulsive incostantemente precedute da aura uditiva. Le crisi sono farmacoresistenti.

L'esame obiettivo neurologico (EON) ha mostrato la presenza di severo tremore posturale distale AASS (destra > sinistra). L'EEG intercritico ha evidenziato anomalie focali sulle derivazioni temporali di sinistra e anomalie generalizzate. La RM ha mostrato atrofia dei solchi cerebellari e aree gliotico-malaciche a livello dei giri retti, delle circonvoluzioni fronto-orbitarie mediali e fronto-opercolare anteriore sinistro.

Paziente 2. La figlia (26 anni) a 2 anni ha avuto un episodio di convulsioni febbrili (CF); a 3 anni episodi convulsivi in apiressia recidivanti; dai 6 anni episodi convulsivi, che dai 16 anni sono preceduti da una sensazione uditiva (fischio "come quando misurano l'udito", voci "come se mi trovassi in una galleria"). Dai 23 anni è libera da crisi (LTG). L'EON e la RM sono normali. L'EEG intercritico ha mostrato la presenza di anomalie a tipo theta puntuto sincrone e asincrone sulle 2 regioni temporali (> a sinistra).

Paziente 3. Una cugina materna (47 anni) ha avuto le convulsioni febbrili dai 2 ai 5 anni; dai 5 ai 10 anni ha presentato episodi caratterizzati da disturbo visivo (vedeva "il mondo rimpicciolirsi, con una nebbia intorno") e da sensazione vertiginosa soggettiva con necessità di attaccarsi a qualcosa per non cadere. Questo disturbo è stato svaloriizzato dalla paziente che non che non si è mai sottoposta a visite mediche.

Paziente 4. La figlia di quest'ultima (22 anni) ha un deficit cognitivo fin dall'età scolare. Ha una balbuzie dai 3 anni. A 2 anni ha presentato una verosimile crisi tonica in apiressia. Nei mesi successivi ha avuto episodi settimanali caratterizzati da: tosse secca, fissità sguardo, perdita di coscienza, rossore, clonie a destra. A 2 anni e 4 mesi ha presentato uno stato di male convulsivo con emiparesi destra postcritica transitoria. Attualmente presenta episodi al risveglio plurimensili farmacoresistenti caratterizzati da scatto improvviso, deviazione del capo a destra, postura distonica e scosse. L'EON ha mostrato una emisindrome piramidale sn. L'EEG ha evidenziato un rallentamento globale dell'attività di fondo più evidente a sinistra e anomalie epilettiformi in bouffees diffuse prevalenti sul vertice e sulle derivazioni centrali.

Paziente 5. Un cugino da parte materna (43 anni), dai 5 ai 16 anni ha presentato 3 crisi "grande male", per cui ha eseguito terapia imprecisata.

Paziente 6. Una cugina da parte materna ha avuto le CF dai 2 agli 8 anni.

Paziente 7. Suo figlio ha avuto alcune crisi convulsive in apiressia.

Paziente 8. Una cugina da parte materna (58 anni) ha avuto le CF.

Paziente 9. La figlia (30 anni) di quest'ultima è nata da parto distocico. A 8 mesi 1 episodio di CF durate 10', per cui ha iniziato terapia con PB. Si sono verificati altri episodi di CF; a 12 anni, in apiressia, esordio di episodi non preavvertiti caratterizzati da fissità dello sguardo, automatismi gestuali, SG. Non crisi dai 16 anni.

Paziente 10. Un nipote di 10 anni ha avuto episodi convulsivi per cui è stato trattato con TPM e PB.

Paziente 11. Una cugina (58 anni) da parte paterna ha presentato dai 14 anni crisi convulsive catameniali in apiressia, in veglia, che dai 30 anni si sono ridotte di frequenza (2/anno). Ultima crisi a 56 anni.

La madre della probanda e le tre sorelle di questa hanno una demenza inquadrata come "Malattia di Alzheimer". Due cugini da parte paterna hanno un ritardo mentale.

Le indagini genetiche hanno escluso la presenza di mutazioni note del gene epitempina nei membri affetti.

CONCLUSIONI

Descriviamo una famiglia con caratteristiche cliniche peculiari: epilessia parziale con sintomi uditivi e fenotipo sovrapponibile a quello della ADPEAF in due soli membri, presenza di tratto EEG "atipico" nella probanda (coesistenza di anomalie focali e generalizzate), elevata frequenza di CF nei membri affetti, crisi a semeiologia estremamente variabile nei vari membri, quadri ad evoluzione non benigna, ritardo mentale. La peculiarità del quadro EEG potrebbe suggerire la coesistenza di epilessia focale ed epilessia idiopatica generalizzata (IGE) (1), condizione rara (0.2-1% delle

IGE), caratterizzata da un'elevata frequenza di CF nei membri affetti, familiarità positiva per CF ed epilessia e prognosi variabile (2-3). La variabilità del quadro clinico ed EEG nell'ambito della nostra famiglia, associata alla presenza in alcuni membri di tratti tipici della ADPEAF, potrebbe essere dovuta a una associazione casuale o al coinvolgimento di un gene diverso dall'epitempina oppure, meno probabilmente, alla coesistenza in questo pedigree di più geni mutati.

BIBLIOGRAFIA

1. Koutroumanidis M, Smith S. *Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia* 46(9):96-107, 2005
2. Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. *The coexistence of Idiopathic Generalized Epilepsy and Partial Epilepsy*. *Epilepsia*, 45(6):682-685, 2004
3. Jeha LE, Morris HH, Burgess RC. *Coexistence of focal and idiopathic generalized epilepsy in the same patient population*. *Seizure*, 15(1):28-34, 2006

Disfunzione cerebellare nella Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME/FAME): studio con ¹H-MRI spettroscopia in 3 famiglie con evidenza di “founder effect”

¹H MR spectroscopy indicates prominent cerebellar dysfunction in Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy

P. Striano*, L. Errichiello*, G. Pagano*, A. Pascarella*, F. Caranci[§], S. Striano*

*Centro Epilessia, Università degli Studi “Federico II”, Napoli; *Unità di Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Istituto “G. Gaslini”, Genova; [§]Neuroradiologia, Università degli Studi “Federico II”, Napoli

SUMMARY

We investigated the neurochemical pattern in patients with Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME/FAME), an inherited form of myoclonic epilepsy, by proton MR spectroscopy (¹H-MRS). Methods: eleven BAFME patients from three families showing linkage to 2p11.1-q12.2 were compared with eleven age-matched healthy control subjects. Results: patients with BAFME displayed elevated Choline/creatine ratio in the cerebellum cortex ($p = 0.01$). No ¹H-MRS values in the frontal and occipital cortex significantly differed in the patients compared with the healthy controls. No correlation was detected between ¹H-MRS values and disease duration ($p = -0,35$) as well as myoclonus severity ($p = -0,48$). Conclusions: our findings confirm that cerebellum is the prominent site of dysfunction in BAFME. ¹H-MRS was able to detect brain changes also in patients with recent disease onset and may be a useful tool supporting the diagnosis based on familial and electrophysiologic data.

Key-words: Magnetic Resonance Spectroscopy, Cortical tremor, Linkage, BAFME, ¹H-MRS, myoclonus

INTRODUZIONE

Abbiamo indagato per la prima volta mediante ¹H-MRI spettroscopia (¹H-MRS) il pattern neurochimico in pazienti con Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME/FAME; OMIM 601068), una forma di epilessia mioclonica a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da tremore corticale, mioclono ed epilessia (1-5).

MATERIALI E METODI

Undici pazienti con BAFME/FAME appartenenti a tre famiglie in linkage col locus 2p11.1-q12.2 e con evidenza di “founder effect” (Tab. 1; Fig. 1) sono state paragonati ad altrettanti

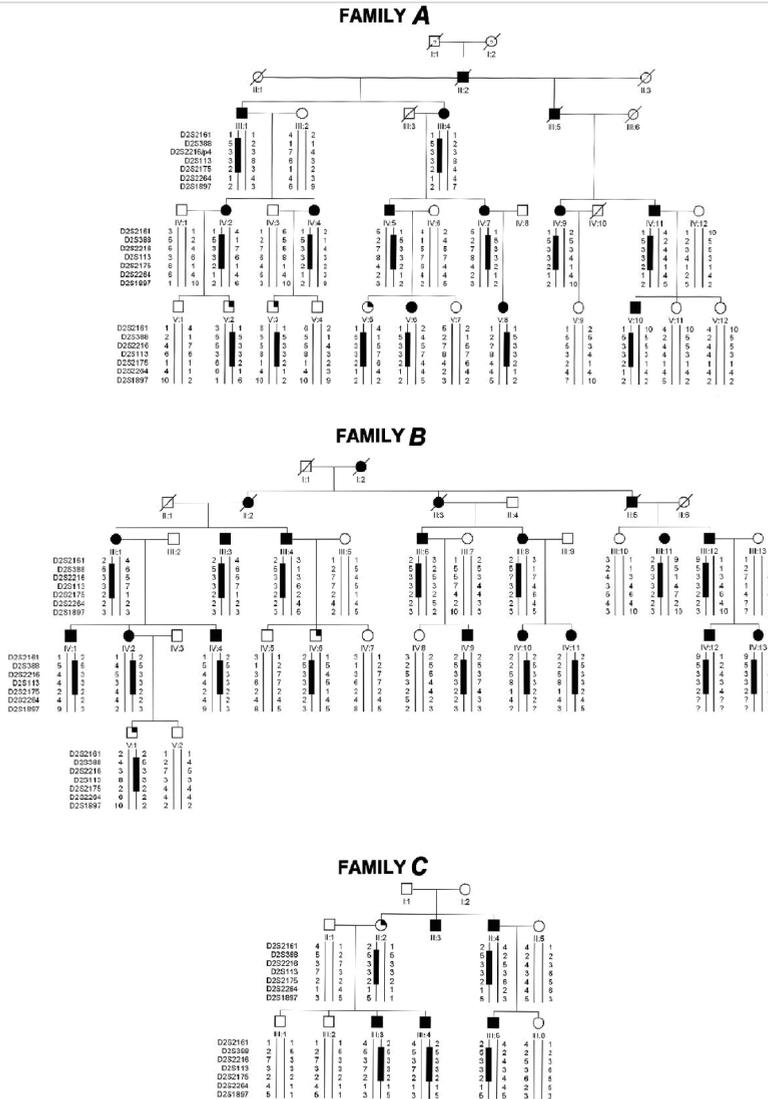
“age-matched” controlli sani. Come regioni di interesse sono state selezionate la corteccia cerebellare, frontale e quella occipitale.

RISULTATI

Nessuna alterazione morfologica era evidente allo studio MRI dei soggetti investigati. Tuttavia i pazienti con BAFME/FAME presentavano valori più elevati del rapporto Colina/Creatina (Cho/Cr) nella corteccia cerebellare rispetto ai controlli ($p = 0.01$) (Fig. 2; Tab. 2), indipendentemente dalla durata ($p = -0,35$) o dalla gravità ($p = -0,48$) della malattia.

Nessuna differenza era presente a livello della corteccia frontale ed occipitale (Tab. 2).

Figura 1. Pedigree delle tre famiglie con BAFME e linkage al 2p11.1-q12.2.



CONCLUSIONI

Lo studio suggerisce che il cervelletto è un sito di predominante disfunzione in pazienti con BAFME/FAME in accordo ai rari dati patologici descritti in letteratura.

Nei pazienti, l'aumentato rapporto Cho/Cr potrebbe riflettere modifiche della natura chimico-fisica delle membrane cellulari. Inoltre, la ¹H-MRS ha identificato alterazioni anche in soggetti con recente esordio della

malattia e potrebbe supportarne la diagnosi sulla scorta dei dati clinico-elettrofisiologici. Sono discussi infine i rapporti tra tremore corticale e cervelletto.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la Dr.ssa Raffaella di Benedetto e il tecnico di radiologia Edoardo Portelli per l'importante contributo fornito.

Figura 2. Posizionamento del voxel (dimensioni: 8 cm³; 2 cm x 2 cm x 2 cm) usato per il cervello destro nelle sequenze assiali T1-pesate (sinistra). Si noti la differenza del picco della colina (3.22 ppm) in un paziente con BAFME (al centro) rispetto ad un controllo sano (a destra). (PRESS sequence (TR 1500 ms, TE 144 ms)).

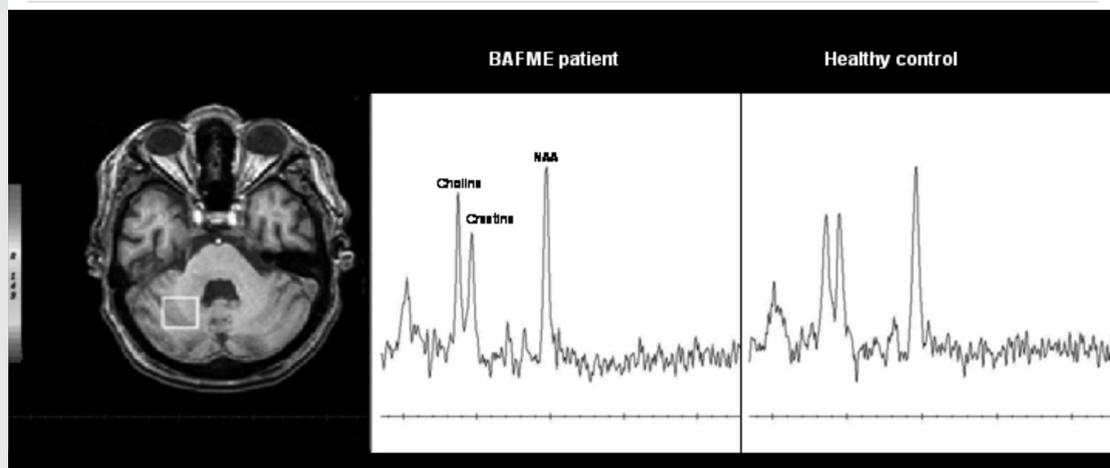


Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti.

Famiglia	Paziente ID/Sesso/ Età (anni)	Età d'esordio (anni)	Durata della patologia (anni)	GTCS	Punteggio UMRS	Terapia
A	III:4/F/70	30	40	No	35	LEV
	IV:2/F/46	16	40	Si	20	VPA, CNZ, LEV
	IV:4/F/38	30	38	No	20	VPA, CNZ
	V:2/M/18	15	3	No	15	-
	V:3/M/17	16	1	No	16	-
B	III:12/M/57	23	34	Si	35	VPA, CNZ, LEV
	III:4/M/47	25	22	Si	22	VPA, CNZ, LEV
	IV:1/M/41	23	18	Si	30	VPA, CNZ, LEV
	IV:6/M/	17	1	No	15	-
C	III:3/M/43	30	13	No	35	VPA, CNZ, LEV
	III:4/M/41	18	22	Si	25	VPA, CNZ

GTCS: crisi tonico-cloniche; UMRS: Unified Myoclonus Rating Scale; LEV: levetiracetam; VPA: valproato; CNZ: clonazepam.

Tabella 2. Dati ¹H-MRS nei pazienti e dei controlli.

Dati MRS	Pazienti	Controlli	p value
<i>Cervelletto</i>			
NAA/Creatina	1.28 ± 0.05	1.34 ± 0.07	0.56
NAA/Colina	1.21 ± 0.02	1.47 ± 0.09	0.05
Colina/Creatina	1.05 ± 0.04	0.93 ± 0.03	0.01
<i>Corteccia frontale</i>			
NAA/Creatina	1.99 ± 0.35	1.65 ± 0.08	0.65
NAA/Colina	1.42 ± 0.15	1.32 ± 0.08	0.32
Colina/Creatina	1.37 ± 0.10	1.25 ± 0.1	0.79
<i>Corteccia occipitale</i>			
NAA/Creatina	2.21 ± 0.16	2.18 ± 0.27	0.65
NAA/Colina	2.04 ± 0.24	2.03 ± 0.22	0.59
Colina/Creatina	1.09 ± 0.06	1.25 ± 0.10	0.65

NAA: N-acetilaspato. In grassetto, punteggio statisticamente significativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Striano P, Zara F, Striano S. *Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus and epilepsy: many syndromes, one phenotype*. Acta Neurol Scand, 111:211-217, 2005
2. Madia F, Striano P, Di Bonaventura C, de Falco A, et al. *Benign Adult Familial Myoclonic Epilepsy (BAFME): evidence of an extended founder haplotype on chromosome 2p11.1-q12.2 in five Italian families*. Neurogenetics, 9:139-142, 2008
3. Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, Brown P, et al. *Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial seizures and generalized seizures. A newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2*. Brain, 124:2459-2475, 2001
4. Uyama MD, Fu YH, Ptacek L *Familial Adult Myoclonic Epilepsy (FAME)*. In: Advances in Neurology. Myoclonic Epilepsies. Vol. 95. (Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Medina MT, et al., eds) Ch. 22. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 281-288, 2005
5. van Rootselaar AF, Aronica E, Jansen Steur EN, Rozemuller-Kwakkel JM, et al. *Familial cortical tremor with epilepsy and cerebellar pathological findings*. Mov Disord, 19:213-217, 2004

Prognosi dell'epilessia frontale notturna (EFN): studio di follow-up a lungo termine

Prognosis of nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): a long-term follow-up study

L. Licchetta, L. Di Vito, F. Bisulli, S. Musho Ilbeh, I. Naldi, F. Pittau, F. Provini, L. Vignatelli, J.E. Fares, P. Montagna, P. Tinuper

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

Purpose: This study analyses the clinical and prognostic features of 100 patients (pts) with nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) after a long follow-up. **Methods:** We selected 100 pts with NFLE according to the following criteria: a history of nocturnal seizures with symptoms suggesting frontal lobe involvement, video-polysomnographic recording of at least one major episode (hypermotor or tonic seizures) or two stereotyped paroxysmal arousals, a follow-up period longer than 5 years and last visit within the last 24 months. All pts underwent a full clinical, neuroradiological and neurophysiological examination. On the basis of seizure frequency at the last visit our population was divided into two groups: pts with Negative Evolution (NE- seizure frequency varying from daily to pluri-yearly;) and pts with Positive Evolution (PE- seizure-free for at least 1 year or with sporadic seizure: 42%). **Results:** The final population of 100 pts (62 males, 38 females) had a mean age at onset of epilepsy of 13.3 ± 10.4 yrs; all pts had a long period of follow-up (mean: 12.9 ± 6.9 yrs). Only ten patients had positive neuroimaging findings; our population included two nuclear families. Genetic tests done on 39 pts were negative. Most pts presented hypermotor seizures (64%), 28% presented tonic asymmetric seizures, and 6% presented both; 2% presented paroxysmal arousal only. Among the PE group, 38 pts were seizure-free; the mean age at seizure disappearance was 33.6 ± 15.7 yrs. Among NE pts the mean age at onset of epilepsy was slightly lower than in PE pts (PE 16.5 ± 11.1 yrs vs NE 12.1 ± 9.1 yrs; $p = 0.049$). No significant differences were observed between the two groups in seizure type, personal history of febrile convulsions (FC), family history of FC, family history of epilepsy and parasomnias, status epilepticus, secondary generalization, seizures also in wakefulness or ictal epileptiform abnormalities. **Conclusions:** These preliminary data show significant differences between NE and PE pts only for earlier age at onset and high seizure frequency at onset in the NE group, that seems to be a negative prognostic factor.

Key-words: Nocturnal frontal lobe epilepsy, Follow-up, Prognostic factors

INTRODUZIONE

L'epilessia frontale notturna (EFN) è una sindrome caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche di diversa intensità e durata; le caratteristiche della sindrome sono state ampiamente descritte in diversi studi clinici (1). Al momento non sono disponibili studi di follow-up a lungo termine sull'EFN.

Scopo dello studio è ricercare, all'interno di una popolazione affetta da EFN con un lungo periodo di follow-up, fattori anamnestici, semeiologici, elettrofisiologici e neuroradiologici che correlano con la prognosi.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto uno studio clinico, neurofisiologico e neuroradiologico completo su un campione di pazienti afferenti al nostro dipartimento che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: - anamnesi positiva per episodi parossistici con semeiologia suggestiva di interessamento del lobo frontale; - registrazione video-polisonnografica durante il sonno notturno di almeno una crisi maggiore (ipermotoria o tonica asimmetrica) o di due episodi minori (arousal parossistici); - follow-up superiore ai 5 anni; - ultimo controllo negli ultimi 24 mesi.

In base alla frequenza delle crisi al termine del periodo di follow-up i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- evoluzione positiva (EP): pazienti liberi da crisi da più di 1 anno o con crisi sporadiche (< 1/anno);
- evoluzione negativa (EN): pazienti con crisi a frequenza variabile da pluriquotidiana a pluriannuale.

Sono state esaminate le seguenti variabili: età media di esordio della malattia, tipo di crisi, presenza di crisi secondariamente generalizzate, presenza di crisi anche in veglia, storia di stato di male epilettico (SDM), frequenza delle crisi all'esordio, familiarità per epilessia, CF e parosonnie, storia personale di convulsioni febbrili (CF), presenza di anomalie EEGrafiche (epilettiformi o aspecifiche).

RISULTATI

Da un pool di 138 pazienti con diagnosi di EFN seguiti presso il nostro dipartimento, sono stati selezionati 100 soggetti (62 maschi, 38 femmine). Il 64% dei pazienti presentava crisi ipermotorie, il 28% crisi tonico-distonico asimmetriche, una minoranza di pazienti presentava entrambe i tipi di crisi (6%). La durata media del follow-up era di 12,9 anni. La maggior parte dei pazienti presentava un'epilessia criptogenetica; solo il 10% dei casi presentava lesioni alla RM encefalo. La nostra popolazione comprendeva 2 famiglie nucleari; tuttavia i test genetici condotti su 39 pazienti, sono risultati negativi. Il 58% dei pazienti mostrava un'evoluzione negativa dell'epilessia con persistenza delle crisi nonostante la terapia antiepilettica. Il 42% dei pazienti presentava invece un'evoluzione positiva con assenza di crisi da più di un anno (38 pazienti) o crisi a frequenza sporadica all'ultimo controllo.

Nei pazienti del gruppo EP liberi da crisi, l'età media di scomparsa delle crisi era di 33,6 anni ($\pm 15,7$); di questi pazienti, il 39% continuava a essere libero da crisi dopo la sospensione della terapia, il 53% aveva ottenuto il totale controllo delle crisi con una monoterapia in 16 casi, oppure con un politerapia in 4 casi; l'8% dei pz invece erano liberi da crisi nonostante avessero inter-

rotto la terapia antiepilettica poco dopo la diagnosi. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo a tipo di crisi (ipermotorie: EN 67,2% vs EP 73,8%; tonico asimmetriche EN 37,9% vs EP 28,6%), familiarità per epilessia (EN 29,3% vs EP 33,3%), storia personale positiva per CF (EN 10,7% vs EP 4,8%), familiarità per CF (EN 8,6% vs EP 11,9%), familiarità per parosonnie (EN 41,4% vs EP 42,9%), storia personale di SDM (EN 8,6% vs EP 2,4%), presenza di anomalie epilettiformi all'EEG intercritico (EN 48,3% vs EP 52,4%), presenza di crisi secondariamente generalizzate (EN 32,8% vs EP 31%), presenza di crisi anche in veglia (EN 32,8% vs EP 26,8%). Tuttavia sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi relative a età media di esordio delle crisi ($p = 0,049$), più precoce nel gruppo di pazienti EN ($12,1 \pm 9,1$ anni) rispetto ai pazienti EP ($16,5 \pm 11,1$ anni).

CONCLUSIONI

Dal follow-up a lungo termine di 100 pazienti affetti da EFN emerge che il 58% dei casi ha un'evoluzione negativa. Questi dati preliminari evidenziano una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (EN vs EP) riguardante l'età d'esordio delle crisi, più precoce nel gruppo a evoluzione non favorevole (EN). Non sono state riscontrate altre differenze rilevanti tra i gruppi inerenti il tipo di crisi, storia personale di CF, familiarità per CF, familiarità per epilessia e per parosonnie, presenza di crisi anche in veglia, presenza di crisi PSG né per le altre variabili esaminate.

BIBLIOGRAFIA

1. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. *Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases*. Brain, 122:1017-1031, 1999

Il progetto Epidata: ideazione, progettazione, esecuzione e messa in opera di un documento clinico condiviso per l'epilessia

The "Epidata" Project: conception, planning, implementation of a shared clinical database for epilepsy

R. De Simone*, P. Li Voti*, A. Zarabla*, O. Mecarelli*

*UOC Neurologia Ospedale "S. Eugenio", Roma; *Dipartimento Scienze Neurologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

SUMMARY

The Authors present a digital system that permits to store the clinical information of epileptic patients coming from different Hospitals and Epilepsy Centers of Latium in a common central server. The clinical data, inclusive of history, general information, classification of seizures and syndromes, instrumental exams, therapy, are collected peripherally and sent by internet to the central server. The system allows to have a larger quantity of significant data, collected with a common digital support.

Key-words: Data digital server, Epilepsy

INTRODUZIONE

La complessità della diagnosi e della terapia in campo epilettologico, nonché l'indispensabile acquisizione di un congruo numero di casi per le attività di ricerca, rendono necessaria la messa in opera di strumenti informatici che permettano una raccolta di dati quanto più possibile precisa ed omogenea, anche se compiuta in momenti diversi, da operatori differenti e nell'ambito di centri anche molto distanti tra loro. L'impiego di cartelle cliniche digitali trova applicazione in ampi settori della medicina, con risultati promettenti (1, 2).

MATERIALI E METODI

Dal marzo 2006 gli Autori hanno seguito l'elaborazione di una cartella clinica ambulatoriale digitale, modificabile in ogni momento e aggiornabile ad ogni nuova visita, condivisa da

più Centri, ai fini della raccolta dati di una vasta popolazione di pazienti epilettici (Figg. 1 e 2).

In questo progetto, sostenuto nella sua fase iniziale dall'azienda farmaceutica Novartis, sono stati coinvolti Centri universitari ed ospedalieri della Regione Lazio e della Regione Molise (Tab. 1), ed è stato creato un server centrale, al quale inviare tramite internet i dati sensibili raccolti, criptati ai fini del rispetto della normativa sulla privacy.

È stato anche approntato un programma di installazione montato su cd-rom, che permetterà di immagazzinare i dati clinici sul proprio computer, tramite l'utilizzazione di un'interfaccia facilmente comprensibile e anche in assenza di un accesso immediato ad Internet, con possibilità di trasmettere sul server centrale in un momento successivo i dati raccolti.

Gli operatori sono dotati di un codice di accesso al sito internet che resta pertanto esclusivamente riservato ai partecipanti al Progetto.

Tabella 1. Partecipanti al progetto.

Partecipanti al progetto	Sede
Istituto Neurofisiopatologia, Policlinico Umberto I°	Roma
H S.Eugenio	Roma
Università Cattolica - Policlinico Gemelli	Roma
I FO Reg. Elena	Roma
NeuroMed	Pozzilli
Università Campus biomedico	Roma
H S.Giovanni-Addolorata	Roma
C.T.O.	Roma
H FbF S.Giovanni Calibita	Roma
Istituto Neuropsichiatria Infantile PTV	Roma
Ospedale Militare Celio	Roma
H S. Maria Goretti	Latina
H Civile	Tivoli
ASL	Frosinone
H Regina Apostolorum	Albano Laziale
H Civile	Formia
I.C.O.T.	Latina
Ambulatorio epilessie ASL RME	Roma
ASL	Aprilia
H Veneziale	Isernia

Figura 1.



Gli incontri organizzativi hanno avuto il seguente calendario:

Marzo 2006: incontro tra Staff Novartis (direzione mktg e rete d'informazione) e i due Autori della cartella, Roberto de Simone e Oriano Mecarelli. Discussione dell'idea.

Maggio 2006: incontro con i centri selezionati per proporre loro il progetto (Tab. 1).

Settembre 2006: incontro tra Staff Novartis (marketing, servizio elaborazioni statistiche, rete d'informazione) e i due Autori. Bozza del progetto.

Febbraio 2007: presentazione ai centri della cartella.

Maggio 2007: riunione di start-up.

Settembre 2007: avvio della procedura di trasmissione di dati anche in modalità remota. Consegna ai centri del CD .

Figura 2.

The screenshot shows the EDITH Software web interface. At the top, there is a navigation bar with 'Home', 'Logout', and 'Contatti' links. The main content area displays patient information:

Data visita n. 1: 123
CENTRO DI REFERTAZIONE: Centro di Prova
N. PROGRESSIVO CARTELLA: 162
N° CARTELLA CLINICA: 23412sd

Personal details:
Iniziali: afasad
Data di nascita: asf
SESSO: F
Razza: bianca

MEDICO COMPILATORE:

Modifica dati

Sezioni della visita iniziale

◆ Scheda anagrafica / anamnestica	Visualizza Modifica
◆ Epilessia	Inserisci
◆ Andamento della malattia epilettica	Inserisci
◆ EEG	Visualizza Aggiungi
◆ Neuroimmagini	Inserisci
◆ Indagini di laboratorio	Inserisci
◆ Terapia	Inserisci
◆ Trattamento chirurgico dell'epilessia e valutazione pre-chirurgica	Inserisci
◆ Altri trattamenti dell'epilessia	Inserisci
◆ Comparsa di nuove patologie o peggioramento di malattie preesistenti	Inserisci
◆ Altre informazioni	Visualizza Modifica

Visite di controllo

◆ 2) 09/05/2007	Apri
◆ 3) 09/05/2007	Apri

Aggiungi visita

Novembre 2007: incontro con i centri per un primo follow-up e proposizione di operatività futura (coordinatore Dr. De Simone).

Caratteristiche tecniche del sistema informatico impiegato
Applicazione web PHP su DB MySQL e Server Linux, accesso tramite login ad un'area riservata. Possibilità di registrare più utenti per lo stesso centro ospedaliero.

Possibilità di utilizzo anche off-line, installando un CD sulla postazione interessata.

Il software stand-alone consente l'inserimento dei dati senza una connessione Internet e la successiva sincronizzazione con i dati remoti.

Altre specifiche del Server

Server web Apache; Traffico e spazio illimitato; Backup Giornaliero; UpTime 99,99%.

RISULTATI E CONCLUSIONI

L'esecuzione del progetto ha previsto un periodo di prova di circa sei mesi, in cui sono emerse alcune criticità che hanno condotto ad aggiustamenti della struttura della cartella clinica.

Resta il problema della disomogeneità delle possibilità diagnostiche dei vari centri ed operatori interessati, superabile nel caso ci si limiti ad items di ricerca di facile esecuzione: ad esempio, raccolta dati su prima terapia anti-epilettica, raccolta dati sugli effetti indesiderati dei farmaci antiepilettici, ecc.

La raccolta di dati su un modello condiviso rende comunque la medesima più rigorosa e affidabile; altro innegabile vantaggio resta quello di avere a disposizione una notevole massa di dati, provenienti dai Centri di un'intera Regione, utilizzabili per progetti di ricer-

ca, e per l'eventuale creazione di gruppi di studio su items specifici.

BIBLIOGRAFIA

1. Los RK, van Ginneken AM, van der Leij J. *OpenSDE: a strategy for expressive and flexible structured data entry*. Int J Med Inform, 74(6):481-490, 2005
2. Roukema J, Los RK, Bleeker SE, van Ginneken AM, van der Leij J, Moll HA. *Paper versus computer: feasibility of an electronic medical record in general pediatrics*. Pediatrics, 117(1):15-21, 2006

Applicazione di alcune categorie della Proposta di Classificazione 2001 (ILAE) e valutazione di farmacoresistenza in pazienti con epilessia focale seguiti presso un centro di III livello

Epilepsy classification in agreement with proposal 2001 (ILAE) and analysis of the risk factors for drug resistance in patients with focal epilepsy

I. Gillioli, S. Franceschetti, S. Binelli, L. Canafoglia, M. Casazza, F. Panzica, E. Visani, G. Avanzini

Fondazione Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

SUMMARY

The 2001 ILAE Proposal was suitably applied in 831 adult patients referred to a third level centre. The lobar classification of focal epilepsies was conversely applicable in less than 50%. About 30% of the patients with focal epilepsy was judged drug-resistant. The presence of a known causative factor and the infantile onset were significantly associated with drug resistance. Among the 253 patients treated with new AED, 48 were seizure free, and only 14 were previously classified as drug resistant.

Key-words: Epilepsy classification, Focal epilepsy, Risk factors, New AED, Drug resistance

INTRODUZIONE

Abbiamo valutato 831 pazienti in carico presso la fondazione "C. Besta" di Milano, per analizzare:

- Applicabilità della proposta di classificazione ILAE (Epilepsia, 2001) (1) in soggetti adulti.
- I fattori di rischio di farmacoresistenza nei pazienti con epilessia focale.
- L'utilizzo di farmaci antiepilettici (FAE) di nuova generazione nelle epilessie focali.

MATERIALI E METODI

I dati sono stati raccolti ed analizzati utilizzando un data-base sviluppato in proprio.

Il grado di controllo delle crisi è stato definito in accordo con i criteri proposti da Perucca (2). Sono stati definiti come "farmcoresistenti" i pazienti che non avevano risposto a tre FAE.

RISULTATI

Nella maggioranza dei pazienti (818 su 831), i dati raccolti hanno consentito una precisa diagnosi sindromica, in accordo con ambedue le classificazioni ILAE (1989, 2001) (3; 1).

Nei pazienti con epilessia focale (624 su 831), è stata valutata l'applicabilità della classificazione della origine lobare delle crisi e la classificazione dei fattori causali.

I dati clinici e strumentali sono stati ritenuti sufficienti per una diagnosi di sede lobare dell'epilessia solo nel 46.6%, in particolare una sede temporale è stata identificata nel 28.2% (temporo-mesiale nella quasi totalità). In 360 pazienti (57.7%) è stata individuato un fattore causale, ben coincidente con una delle voci della classificazione; nei rimanenti 260 è stata posta diagnosi di epilessia focale "supposta sintomatica". Sono stati giudicati farmacoresistenti 192 soggetti (30.7% della popolazione). La percentuale

di pazienti farmacoresistenti è apparsa significativamente più alta nelle forme a causa nota (36 vs 24.5%; $p < 0.002$ Chi2 test). Non è stato identificato un legame significativo fra i differenti fattori causali e la farmacoresistenza. L'età precoce di esordio è apparsa invece significativamente aumentare il rischio di farmacoresistenza ($p < 0.001$).

I FAE di nuova generazione erano utilizzati da 253 pazienti con epilessia focale. Quarantotto di questi erano liberi da crisi, ma solo 14 erano stati precedentemente classificati come farmacoresistenti.

CONCLUSIONI

Abbiamo riscontrato un'elevata percentuale di pazienti con epilessie ben classificabili, in accordo con le categorie previste dalle differenti classificazioni ILAE. Ciò però è probabilmente influenzato dalla popolazione selezionata, che ha incluso solo soggetti adulti, escludendo le fasce di età in cui si manifestano quadri epilettologici ad elevata complessità.

Nei pazienti con epilessie focali, la classificazione lobare sulla base di comuni criteri elettro-clinici è apparsa applicabile in meno della metà dei casi; nella maggioranza di questi è stata posta diagnosi di epilessia temporo-mesiale.

I criteri di farmacoresistenza classe III, A e B, in accordo con la scala proposta da Perucca (1998), sono apparsi facilmente applicabili. La percentuale di soggetti giudicati farmacoresistenti appare in linea con i dati di letteratura. L'età di esordio appare influenzare significativamente il rischio di farmacoresistenza, più alto nei soggetti con epilessia a presentazione infantile.

Nella pratica clinica del nostro centro, i nuovi farmaci sono stati utilizzati nei soggetti con epilessie focali. Un controllo completo delle crisi è risultato attribuibile all'introduzione di molecole di nuova generazione solo in un piccolo numero di soggetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Engel J. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology*. *Epilepsia*, 42(6):796-803, 2001
2. Perucca E. *Pharmacoresistance in Epilepsy. How should it be defined?* *CNS Drugs*, 10(3):171-179, 1998
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia*, 30:389-399, 1989

Studio osservazionale sull'epilessia in Abruzzo e Molise: dati preliminari

The prevalence of epilepsy in Abruzzo and Molise: preliminary data

M. Cipulli, P. Aloisi, A. Verrotti, M.P. Buongarzone, L. Fiorelli, T. Addona

Dipartimento di Neurofisiologia, L'Aquila; U.O. Neurologia, Vasto, Dipartimento di Pediatria Chieti, Dipartimento di Neurofisiologia, Campobasso

SUMMARY

Epilepsy is a very variable condition, and a description of its characteristics in a population is as important as simple prevalence and incidence figures. The usual prevalence is about 8.2 cases per 1000 persons. In recent studies it has been shown that the prevalence is 2.7 per 1000 in Abruzzo and 1.9 per 1000 in Molise.

Key-words: Prevalence, Epilepsy

INTRODUZIONE

Attraverso una ricognizione delle condizioni funzionali e strutturali nel territorio dell'Abruzzo e del Molise, abbiamo cercato di stabilire una prima valutazione orientativa della popolazione epilettica attiva, considerando i dati forniti attraverso strutture ambulatoriali ed ospedaliere assistenziali per poter valutare, seppure con le dovute limitazioni e restrizioni legate alla mancanza di completezza di tutti gli "ITEM" considerati addizionati anche all'esistenza di pregiudizi e disinformazione nella popolazione generale sull'epilessia.

Attualmente la popolazione residente in Abruzzo è di 1.262.392, mentre nel Molise è di 311.007.

MATERIALI E METODI

Attraverso la rilevazione istantanea, (seppure frammentaria perché mancano i dati ove non sono presenti i membri della LICE della sezione Abruzzo e Molise) della popolazione osservata nelle varie strutture assistenziali sono stati censiti in Abruzzo 3.468 pazienti in un anno, praticamente 27 ogni 10.000 abitanti, e

vengono eseguiti 11.537 EEG per epilessia anno per un totale di 91 ogni 10.000 abitanti. Nel Molise il totale dei pazienti censiti è stato di 952 anno, praticamente 19 ogni 10.000 abitanti, con un carico EEG di 1600 anno, e cioè 51 ogni 10.000 abitanti.

I dati forniti dall'OMS sulla diffusione di questa patologia dimostrano che il 5% è la percentuale della popolazione mondiale composta da individui che sono stati colpiti da una crisi epilettica nella loro vita e che 8.2 pazienti ogni 1.000 abitanti rappresenta la prevalenza di epilessia attiva (per la quale è necessario un trattamento) nel mondo (1). In Italia non esistono dati epidemiologici aggiornati e completi sull'epilessia. Lo studio più ampio è stato effettuato in Emilia Romagna (2). In base a questa ricerca la prevalenza di epilessia nella popolazione italiana del 5,4-6,9 pazienti per 1000 abitanti.

RISULTATI

Nella nostra casistica la prevalenza in Abruzzo è di 2,7 per 1.000 e nel Molise di 1,9 per 1.000, dunque al di sotto dei valori mondiali e nazionali. Abbiamo poi raccolto informazioni sul nume-

Figura 1. Quadro prospettico totale della popolazione abruzzese.

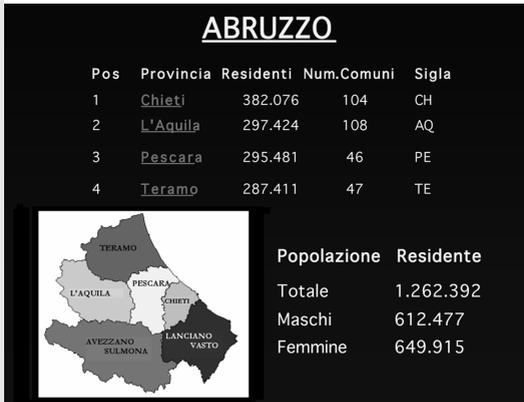


Figura 2. Quadro prospettico totale della popolazione molisana.

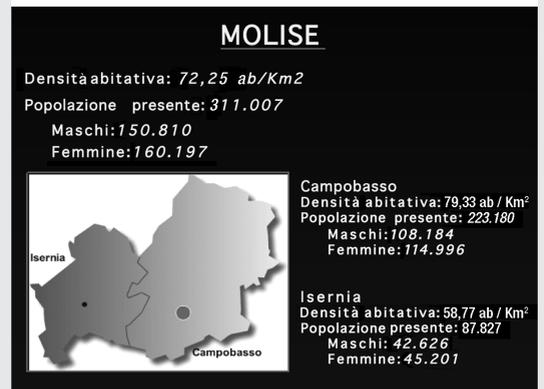
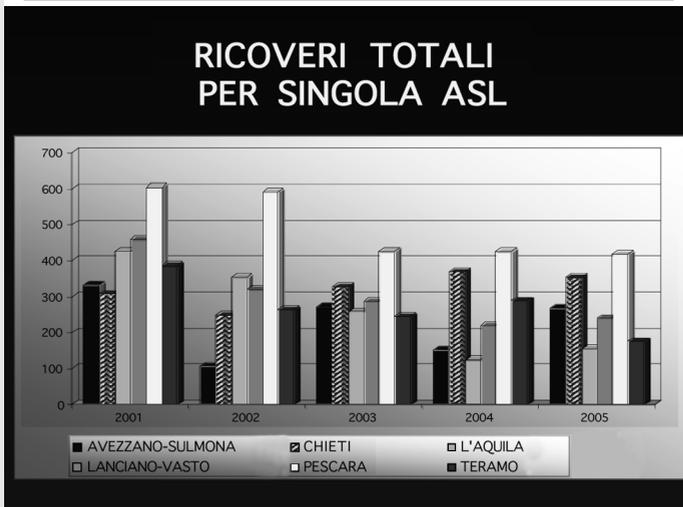


Figura 3. Numero dei ricoveri totali per singola ASL in Abruzzo.



ro degli affetti per codice di esenzione ticket e dai dati forniti, in Abruzzo i pazienti esenti per patologia epilettica sono 2307 mentre in Molise sono 991. I dati raccolti diventano ancora meno significativi se si considera invece i pazienti esenti per monitoraggio FAE (farmaci antiepilettici): in Abruzzo sono 330, nel Molise è un dato che ancora non è pervenuto. È stato poi considerato il numero dei ricoveri nell'arco di 5 anni, dal 2001 al 2005 nelle 6 ASL abruzzesi e come si evince dalla Fig. 3 il maggior numero dei ricoveri è a carico della ASL di

Pescara, mentre nella Fig. 4 abbiamo distinto i ricoveri totali nelle singole ASL e secondo i tempi di degenza in ordinari, inferiori a 9 giorni, e day hospital e si vede prevalere i ricoveri per epilessia convulsiva generalizzata e non specificata.

Infine, dai dati elaborati nei vari ricoveri dei 5 anni, e cioè dal 2001 al 2005 prevalgono nettamente le percentuali a favore delle crisi convulsive generalizzate che nel 2005, vedi Fig. 5 è del 37%. Ovviamente i ricoveri nel Molise sono nettamente inferiori ma tuttavia confermano lo stesso "trend" come si può osservare nella Fig. 6. Ultimo dato, non meno interessante, emerso nei nostri studi, è che nel Molise

il numero dei dimessi per patologia convulsiva è superiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile, come si osserva nella Fig. 7.

CONCLUSIONI

Si tratta ovviamente di dati preliminari, con campioni che purtroppo non sono statisticamente significativi, tuttavia i dati rilevati ed osservati saranno ulteriormente elaborati per un rilievo epidemiologico nel nostro territorio

Figura 4. Ricoveri totali per D.R.G. nelle 3 differenti tipologie di ricovero: day-hospital, degenza ordinaria e superiore a 9 giorni.

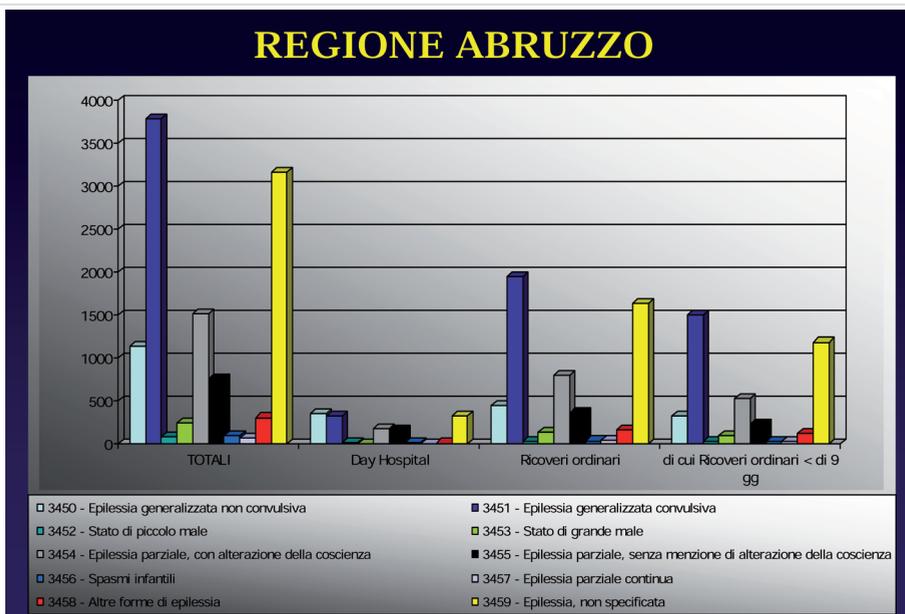


Figura 5. Percentuali nelle S.D.O.

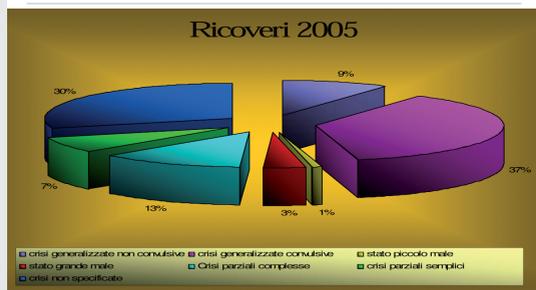


Figura 6. Prevalenza dei ricoveri nel 2005 in Molise.

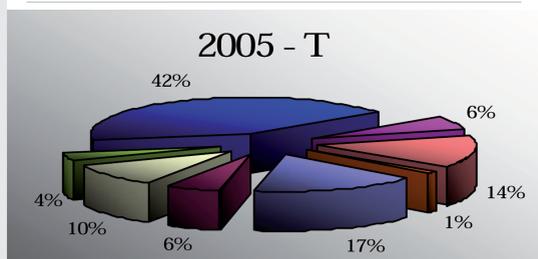
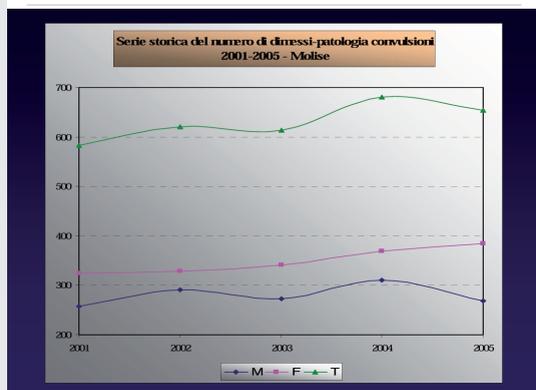


Figura 7. Prevalenza dei ricoveri nelle donne in Molise.



che ci consenta di valutare e di implementare in modo completo ed aggiornato le conoscenze sulla nostra popolazione epilettica.

BIBLIOGRAFIA

1. Forsgren L, Beghi E, Sillengaa M. *The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review.* Eur J Neurol, 12:1468, 2005
2. Granieri E, Rosati G, Pavoni M, Paolino E, Moratti VC. *A descriptive study of epilepsy the distinct of Copparo, Italy, 1964-1978.* Epilepsia 24:502, 1983

Outcome research in un centro per l'epilessia di terzo livello

Outcome research in a University Epilepsy Center

P. Li Voti*, M. Falla*, A. Zarabla*, A. Albanesi*, P. Pulitano*, O. Mecarelli*, N. Vanacore*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neurofisiopatologia, Az. Policlinico "Umberto I", Università degli Studi, "La Sapienza", Roma; °Centro Nazionale di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

Aim of this study is to evaluate epilepsy patients follow-up in a University Epilepsy Center with 671 patients. We studied efficacy of new AED treatment, differences between new and old AEDs, incidence of adverse events, etc. We built a database with 26 items and studied it with the Statistical Package for social Science (SPSS, Version 12.0) statistical program. Our sample had a percentage of Generalized Epilepsy of 45,9% (40,5% Idiopathic, 2,7% Criptogenico, 2,8% Sintomatico) and a 52,5% of Partial Epilepsy (23,2% Idiopathic, 6,8% Criptogenico, 22,5% Sintomatico); 1,6% had Special Form of Epilepsy. We found that old AEDs (VPA, PB e CBZ) are still the more used drugs for Epileptic Treatment even though new AEDs use is increasing. We also noticed that there is no significant difference between new AEDs in the matter of adverse events.

Key-words: Outcome Research, Epilepsy, new AEDs

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni in campo epilettologico si sono affinati gli approcci classificatori e le metodiche diagnostico-terapeutiche. In particolare l'introduzione in commercio di oltre dieci nuovi farmaci ha spesso rivoluzionato i protocolli terapeutici, permettendo un migliore controllo delle crisi e/o una riduzione degli effetti avversi.

Lo scopo del nostro studio di coorte è fondamentalmente quello di valutare e correlare, partendo dal nostro campione di pazienti ambulatoriali, molteplici variabili, come l'andamento delle diverse forme di epilessia nel tempo, la risposta ai vari trattamenti farmacologici, l'utilizzo dei nuovi farmaci antiepilettici rispetto a quelli tradizionali, l'incidenza degli effetti avversi, etc.

to un database elettronico, strutturato secondo items numerici, processabili mediante programmi di statistica tipo Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 12.0).

Per ogni paziente, oltre ai dati demografici (sesso, età alla prima osservazione, scolarità, livello cognitivo) abbiamo analizzato altri parametri: età d'esordio della malattia, tipo di epilessia, EEG alla prima visita, mesi di follow-up presso il nostro centro, etc.

A questi dati abbiamo aggiunto il trattamento farmacologico alla prima visita, il numero di farmaci utilizzati nel corso del follow-up, il numero dei farmaci sospesi per inefficacia, i cambi terapeutici, la sospensione per eventi avversi, la sospensione per remissione delle crisi. Abbiamo poi aggiunto dei campi aperti per descrivere il tipo di eventi avversi ed altre annotazioni.

MATERIALI E METODI

Partendo dalle cartelle cliniche cartacee di n. 671 pazienti seguiti regolarmente presso il nostro Centro per l'Epilessia abbiamo elaborato

RISULTATI

La coorte comprende 671 pazienti, 335 maschi e 336 femmine, seguiti presso il nostro centro

Figura 1. Tipo di terapia AE, confrontando la prima visita con l'ultima effettuata.

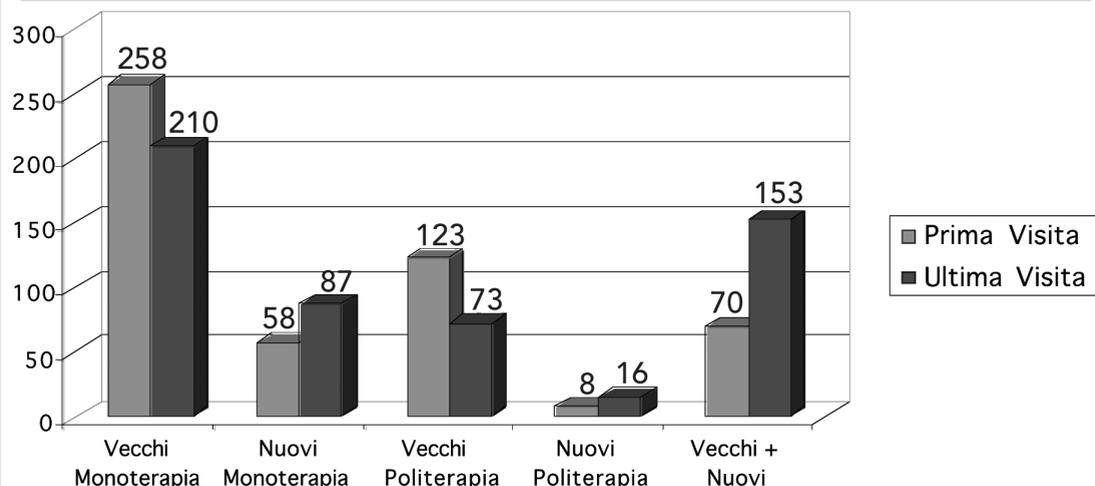
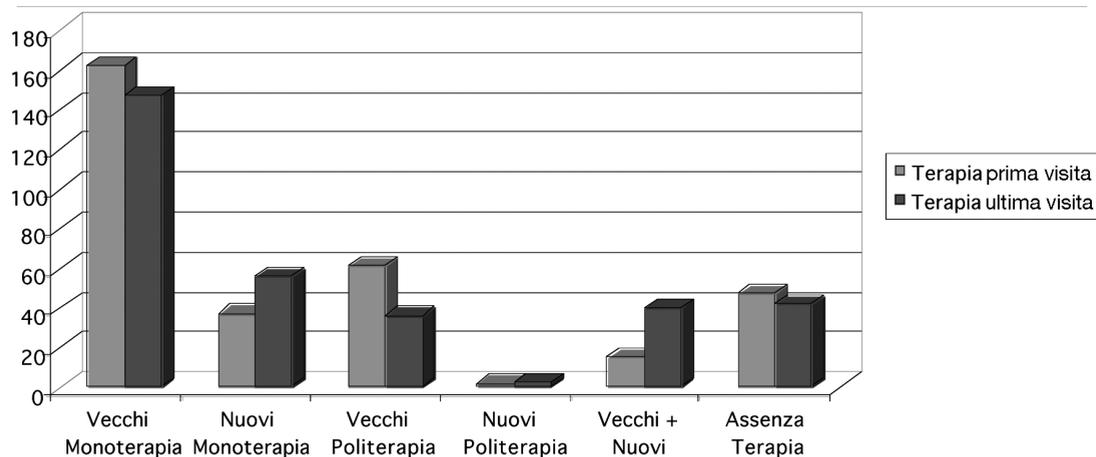


Figura 2. Tipo di terapia assunta dai pazienti seizure-free all'ultima visita.



con un follow-up che varia da un minimo di un mese ad un massimo di 336 mesi (media 69,72 mesi). L'età alla diagnosi varia tra 1 e 78 anni (media 32,3 anni di età) con un onsets della patologia che varia da pochi giorni di vita a 78 anni (media 18, 40).

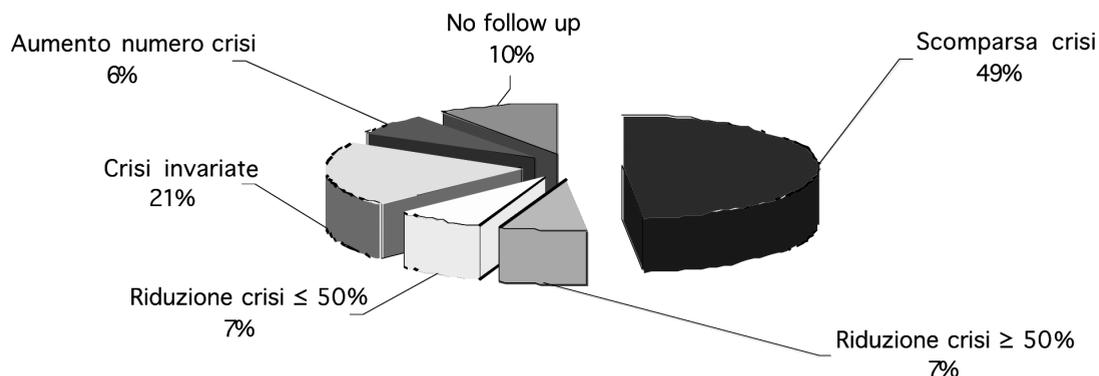
Il 45,9% del campione ha un'epilessia generalizzata (40,5% idiopatica, 2,7% criptogenica, 2,8% sintomatica); il 52,5% un'epilessia parziale (23,2% idiopatica, 6,8% criptogenica, 22,5% sintomatica); 1,6% presenta delle forme speciali di epilessia. Alcuni dei risultati sono mostrati nelle Figg 1, 2 e 3.

CONCLUSIONI

I dati preliminari derivanti da questo complesso studio di coorte ancora in corso evidenziano che:

- La "fotografia" effettuata ai nostri pazienti utilizzando il database permette di descrivere in modo obiettivo la realtà di un Centro dedicato alla diagnosi e terapia dell'epilessia in pazienti ambulatoriali.
- Le strategie terapeutiche appaiono ancora maggiormente fondate su farmaci tradizio-

Figura 3. Follow-up clinico, confrontando la prima e l'ultima visita effettuata.



nali (VPA, PB e CBZ) anche se il numero dei pazienti cui vengono somministrati i nuovi farmaci appare in continuo aumento, soprattutto in add-on ai farmaci tradizionali.

- Gli eventi avversi che conducono alla sospensione della terapia appaiono distribuiti uniformemente tra i farmaci di nuova generazione.
- L'efficacia dei farmaci antiepilettici di vecchia generazione rimane confermata; i nuovi farmaci appaiono anch'essi discretamente efficaci, soprattutto in add-on.
- Studi di coorte di questo tipo andrebbero a nostro parere implementati, coinvolgendo più centri, con casistiche diverse per tipologia e gravità.

Correlazione video-EEG delle crisi epilettiche neonatali da ipocalcemia

Electroclinical ictal video-EEG correlation in two newborns with hypocalcemic seizures

M. Mastrangelo*, F. Raviglione°, E. Granocchio°, F. Mosca§, S. Fiocchi#, L. Canafoglia^, S. Franceschetti^

*Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale "V. Buzzi", A.O.ICP, Milano; °Unità di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale "G. Fornaroli", Magenta, A.O. Legnano; §NICU, Istituto di Paediatria e Neonatologia, IRCCS Fondazione Ospedale "Maggiore" Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Università degli Studi, Milano; #NICU, Ospedale "G. Fornaroli", Magenta, A.O. Legnano; ^Dipartimento di Neurofisiologia e Epilettologia, "C. Besta", Istituto Neurologico Nazionale, Milano

SUMMARY

Neonatal seizures are classified as tonic, clonic, myoclonic and "subtle" (1). Ictal semeiology is generally very complex and, in literature, little has been written about correlation between different EEG patterns, ictal neonatal clinical events and specific etiologies. Some electrolytes disturbance, like hypocalcemia, are possible agent for seizure's development (2-4): we want to address that in newborns a specific electroclinical ictal pattern seems to be suggestive for hypocalcemia.

Key-words: Video-EEG, Myoclonic, Hypocalcemic, Neonatal seizures

INTRODUZIONE

La semeiologia critica delle crisi epilettiche neonatali è spesso molto complessa e può essere espressione di diverse condizioni eziologiche (1). Gli squilibri elettrolitici, come le ipocalcemie, sono una possibile causa di episodi critici in epoca neonatale (2). Nei due casi presentati, il pattern critico sembra peculiare e suggestivo per la definizione eziologica.

MATERIALI E METODI

Presentiamo 2 neonati (video-EEG critico e intercritico) che hanno manifestato, rispettivamente a 14 e 22 giorni di vita, crisi focali tonico posturali associate a mioclonie ad alta frequenza. In entrambi è stata evidenziata un'ipocalcemia di grado medio e un'obiettività neurologica caratterizzata da ipereccitabilità e iperreflessia.

RISULTATI

La registrazione video-EEG con poligrafia ha rilevato eventi parossistici a tipo soprassalto, di natura non epilettica, associati a crisi epilettiche focali a semeiologia pressoché identica nei due soggetti: "staring" seguito da lenta deviazione tonica del capo, irrigidimento tonico con postura asimmetrica e scosse miocloniche ad alta frequenza a carico dell'emivolto e dell'emisoma controlaterale alla scarica con maggior interessamento dell'arto superiore. In entrambi i neonati, l'EEG critico era caratterizzato da scariche focali di punte reclutanti, di ampio voltaggio (200 μ V), lunga durata (fino a 4 minuti) e tendenza alla diffusione controlaterale. Gli episodi accessuali erano molto frequenti (Figg. 1 e 2). Un aspetto assai rilevante è il pattern EEG-EMG caratterizzato da mioclonie a frequenza elevata (4-5 Hz), ritmiche, associate alle punte EEG. In entrambi i casi l'ipocalcemia e l'ipomagnesemia sono

Figura 1. Caso 1: crisi focale C4 con mioclonie correlate ad alta frequenza.

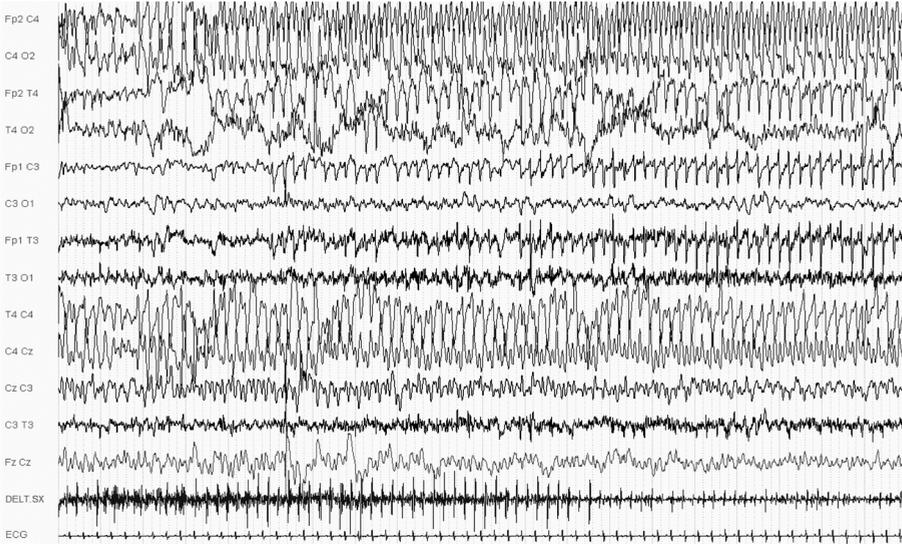
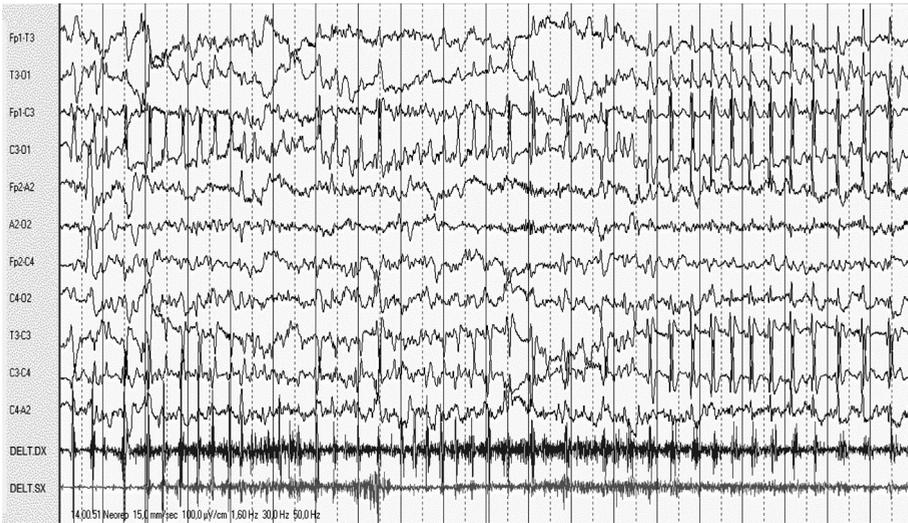


Figura 2. Caso 2: crisi focale C3 > F3 con mioclonie correlate ad alta frequenza.



state risolte con somministrazione di calcio gluconato e solfato di magnesio cui è seguita la normalizzazione definitiva clinica e del quadro EEG. Il follow-up neuropsicomotorio è risultato normale in entrambi i casi.

DISCUSSIONE

È ben noto che basse concentrazioni di Ca^{2+} e di Mg^{2+} determinano regolarmente la comparsa di eventi "epilettici" *in vitro* e *in vivo* (3-5). In particolare, il meccanismo dell'epiletto-genesi da ipocalcemia è stato ampiamente studiato in preparazioni sperimentali ed è consi-

derato un modello di epilettogenesi “non-sinaptica”, dipendente quindi direttamente da un aumento dell’eccitabilità intrinseca di membrana. L’ipocalcemia induce ipereccitabilità e incremento della sincronizzazione neuronale modificando la distribuzione delle cariche di membrana, bloccando le correnti di iperpolarizzazione e diminuendo l’azione inibitoria del GABA (5). Inoltre, l’effetto della riduzione del Ca^{2+} extracellulare appare particolarmente importante nel sistema nervoso immaturo, contribuendo ad una maggiore predisposizione a presentare crisi ricorrenti in risposta a bassi valori di calcemia.

CONCLUSIONI

Un pattern critico costituito da crisi focali a sede variabile, con mioclonie ritmiche ad alta frequenza, associate ad una condizione neurologica di ipereccitabilità sembra peculiare e tipico delle crisi da ipocalcemia (4). La presenza di eventi parossistici non epilettici associati, può ulteriormente suggerire un’eziologia metabolica transitoria caratterizzata da diffusa ipereccitabilità del sistema nervoso centrale.

BIBLIOGRAFIA

1. Mizrahi EM, Kellaway P. *Characterization and classification of neonatal seizures*. Neurology, 37:1837-1844, 1987
2. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. *Electrolytes Disturbances and Seizures*. Critical Review Epilepsia, 47(12):1990-1998 2006
3. Kossoff EH, Silvia MT, Marel A, et al. *Neonatal hypocalcemic seizures: case report and literature review*. J Child Neurol, 7:236-239, 2002
4. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, Hakamada S. *Neurophysiological study of newborns with hypocalcemia*. Neuropediatrics, 13(1):34-38, 1982
5. Feng Z, Durand DM. *Low-Calcium Epileptiform Activity in the Hippocampus In Vivo*. J Neurophysiol, 90:2253-2260, 2003

Crisi e pseudocrisi in paziente con nuova mutazione del gene KCNQ3 in BFNC

Seizures and pseudo-seizures in BFNC with mutation in KCNQ3 gene

F. Dainese, E. Ravagnan*, G. Montesanto*, F. Mainardi, F. Paladin

Servizio di Epilettologia, U.O.C. di Neurologia, Venezia, *Dipartimento materno-infantile O.C., Mestre

SUMMARY

Benign familial neonatal convulsions (BFNC) is a rare autosomal dominant generalized epilepsy of the newborn infant. Seizures occur in the first days of life and remit by approximately 4 months of age. Genetic linkage studies have mapped two disease loci for BFNC, EBN1 on chromosome 20q and EBN2 on chromosome 8q.

Key-words: Benign familial neonatal convulsions, Pseudo-seizure

INTRODUZIONE

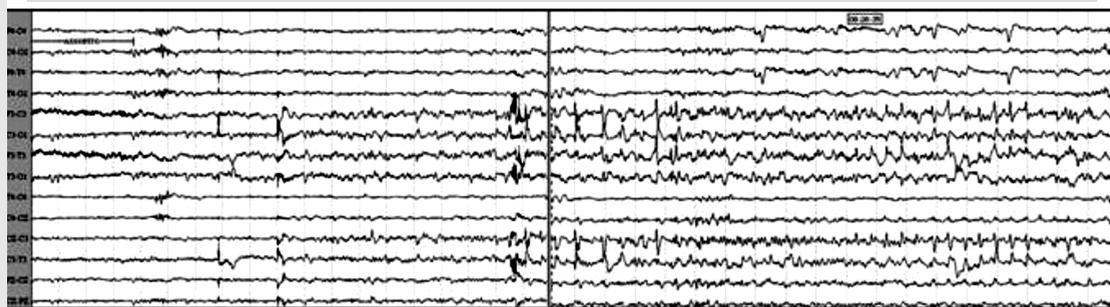
Le convulsioni neonatali familiari benigne (BFNC) sono una forma di epilessia idiopatica del neonato con crisi che tipicamente esordiscono nei primi giorni di vita e scompaiono spontaneamente intorno ai 4 mesi; le crisi possono essere parziali o generalizzate, si presentano sia in veglia che durante il sonno. Dal punto di vista elettroclinico, le crisi non sono specifiche e dunque la diagnosi di BFNC rimane una diagnosi di esclusione. Studi genetici di linkage hanno permesso la mappatura di due loci specifici che codificano per proteine-canale voltaggio-dipendente per il K⁺, il gene KCNQ2 sul cromosoma 20q e il gene KCNQ3 e sul cromosoma 8q24 (1, 2). La prognosi a lungo termine sembra essere favorevole (3).

CASO CLINICO

Riportiamo il caso di L.M., maschio nato il 26/2/2007. In anamnesi familiare da segnalare nella madre storia di epilessia nei primi mesi di vita per la quale ha assunto fenobarbital per circa un anno con completa risoluzione. Il paziente è nato alla 38^a settimana gestazionale

da parto eutocico. A sette giorni di vita ricovero per alcuni brevi episodi di cianosi al volto della durata di qualche secondo a risoluzione spontanea. Durante il ricovero presenta tre crisi caratterizzate da ipertono, cianosi periorale e capo deviato a sinistra della durata di circa un minuto a risoluzione spontanea. Una di queste crisi viene registrata tramite EEG (Fig. 1). Esame neurologico ed ecografia cerebrali risultano nella norma. Viene iniziata terapia con Luminalette. Vista la familiarità, il tipo di crisi, la normalità di ecografia e dell'esame neurologico, si conclude per convulsioni neonatali familiari benigne; per la conferma diagnostica viene eseguito prelievo per analisi genetica. Dalla dimissione avvenuta all'età di dieci giorni i genitori riferiscono alcuni episodi caratterizzati da pianto, iperemia al volto e ipertono prevalente agli AASS. Viene ripetuto un EEG che mostra presenza di isolate anomalie fronto-temporali sinistre, senza registrare gli episodi descritti dai genitori. Per il persistere di tali episodi, anche pluriquotidiani e per la riferita irritabilità soprattutto notturna si decide di sostituire il luminalette con l'acido valproico. A inizio maggio presenta episodi caratterizzati da "scatti" degli AAIL durante il sonno che lo disturbano e sono spesso associati a

Figura 1. L'EEG critico mostra la presenza di attività theta pseudoritmica frammentata a sharp waves a partenza centro-temporale sinistra con successiva diffusione controlaterale.



“tremori” delle palpebre e del labbro inferiore; nei giorni precedenti aveva contratto una gastroenterite con numerosi episodi di vomito e diarrea. Nuovamente ricoverato, viene riscontrato reflusso gastro-esofageo per il quale viene iniziata una terapia con anti-acidi. Durante il ricovero il piccolo presenta quattro crisi caratterizzate da sospensione dello stato di coscienza, ammiccamento e deviazione dello sguardo a destra, clonie ai quattro arti. Due di queste crisi sono precedute da pianto. Vengono eseguiti il dosaggio dell’VPA (18 mcg/ml) ed RM cerebrale che risulta nella norma; inoltre EEG in sonno nel quale si registrano sia episodi durante sonno sia quelli conseguenti a pianto senza correlazione elettrica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel caso clinico riportato possiamo valutare la presenza di tre tipi di crisi: 1) con clonie, ammiccamento e deviazione dello sguardo (sovrapponibili alle prime avute); 2) con pianto, iperemia al volto e ipertono AASS; 3) durante il sonno con associati tremori delle palpebre e del labbro. Abbiamo concluso che le uniche crisi “buone” siano state quelle avvenute durante il primo ricovero e legate ai bassi valori ematici del VPA (probabilmente favorite dalla gastroenterite e dal pianto), mentre gli altri episodi siano stati mioclonie del sonno e crisi di pianto legate al reflusso. Da quando è stata aumentata la dose di VPA, non ha più presentato crisi e attualmente stiamo scalando

la terapia. È risultato positivo il test genetico con mutazione KCNQ3 (variante p.P769H). Attualmente sono in corso le analisi genetiche sui due genitori.

BIBLIOGRAFIA

1. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. *Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20.* Nature, 337: 647-648, 1989
2. Singh NA, Westenskow P, Charlier C, et al. *BFNC Physician Consortium. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum.* Brain, 126:2726-2737, 2003
3. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. *Benign familial neonatal convulsions: always benign?* Epilepsy Res, 73:245-249, 2007

Tuberous sclerosis complex: relazione tra spasmi infantili, epilessia e sviluppo cognitivo

Tuberous sclerosis complex: relation of infantile spasms, epilepsy and cognitive development

I. Pieri, G. Capizzi

Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Neurofisiopatologia, Università degli Studi, Torino

SUMMARY

Authors tested the relation of TSC and intellectual function – epilepsy (with Infantile Spasms or not in early life) in 24 patients. Seizures were present in 21 patients. 43% of patients had onset seizures with Infantile Spasms (I.S.); only 5% of 43% had a good control of seizures with antiepileptic drugs (AEDs). Intellectual Quotient score (I.Q.) was in 4% of patients ≥ 80 with onset I.S., while 24% without I.S. Authors underline that it's necessary a follow-up to evaluated neuroimaging pictures, to localize tubers, to achieve a good seizure control, to appraise neurodevelopmental outcome.

Key-words: tuberous sclerosis complex- epilepsy-neurodevelopmental outcome

INTRODUZIONE

Tuberous sclerosis complex (TSC) o complesso sclerosi tuberosa è una sindrome neurocutanea (autosomica dominante), con coinvolgimento multisistemico. La diagnosi è basata sulle caratteristiche cliniche, secondo i criteri clinici stabiliti da Roach E.S. e Gomez M.R. (1998). Esiste un'eterogeneità nelle manifestazioni neurologiche: l'epilessia rappresenta il più comune sintomo neurologico, con importanti correlati cognitivo-comportamentali. Lo scopo dello studio è caratterizzare il livello delle competenze cognitive e analizzare la relazione tra epilessia (incluendo esordio con spasmi infantili), localizzazione dei tuber corticali e sviluppo cognitivo.

zioni periodo pre-peri-postnatale; presenza ed esordio delle crisi epilettiche, tipo di crisi ed esordio con o senza spasmi infantili in accordo con la Classificazione ILAE (1989); terapia con farmaci antiepilettici e controllo delle crisi)-valutazione strumentale (studio EEG; RM; studio degli altri organi con possibile coinvolgimento)-assessment delle competenze cognitive (in relazione all'età e alle competenze del paziente). L'analisi dei dati è stata eseguita applicando chi-quadrato (utilizzando localizzazione dei tuber corticali, controllo delle crisi, esordio delle crisi con spasmi infantili (S.I.) e Q.I. score; e la correlazione biseriale tra Q.I. score ed età esordio delle crisi con un livello di significatività $p < 0.05$.

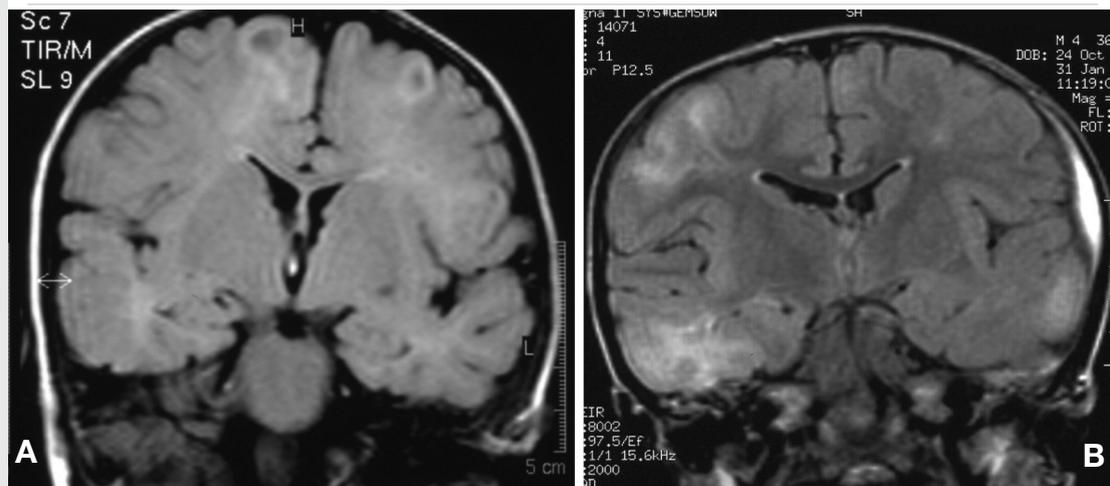
MATERIALI E METODI

È stato eseguito uno studio retrospettivo in 24 pazienti. I pazienti sono stati valutati considerando i seguenti parametri: diagnosi di TSC (sulla base dei criteri clinici secondo Gomez e Roach) – diagnosi genetica-valutazione clinica (informa-

RISULTATI

I pazienti con TSC presi in considerazione sono 24: 11 femmine (46%) e 13 maschi (54%). L'età al momento della valutazione per lo studio è: range 3 mesi-15 anni 8 mesi; media 69.3 mesi (5 anni, 9 mesi) DS \pm 13.1 mesi. Per quanto riguarda la valutazione clinica: a livello car-

Figura 1. RM encefalo di due pazienti.



diaco il 42% presenta rabdomiomi; a livello dermatologico l'87% presenta alterazioni; a livello oculare nessun paziente presenta alterazioni; a livello renale in un solo paziente esistono alterazioni. Per quanto riguarda la RM encefalo: nel 63% presenza di SENs, nel 90% localizzazione multipla e bilaterale delle lesioni (Fig. 1 A, B). La diagnosi genetica è stata eseguita in tutti i pazienti, anche se attualmente sono in fase di studio ancora 10 soggetti. Nel 78% è stata evidenziata una mutazione in TSC2.

Per quanto riguarda le crisi epilettiche (tre pazienti non hanno presentato mai crisi epilettiche): l'età di esordio è con range 1 mese-10 anni; media: 15.56 mesi DS \pm 6.7 mesi. Il tipo di esordio delle crisi è caratterizzato da S.I., a cui segue un'epilessia parziale sintomatica (EPS) nel 43%; nel 57% l'esordio è caratterizzato da EPS.

Dal punto di vista della terapia antiepilettica tutti i pazienti con S.I. hanno ottenuto un buon controllo con l'uso di ACTH, a cui è seguita introduzione di farmaci in diversa associazione. In due pazienti è stata effettuata terapia neurochirurgica presso Ospedale Niguarda Milano.

Per quanto riguarda la relazione tra localizzazione ed outcome delle crisi e la relazione tra la presenza o assenza di SENs ed outcome delle crisi non è statisticamente significativa (p : 0.27). I risultati ottenuti nello studio delle competenze cognitive sono: range 34-110; media 71.5 DS \pm 22.4. Esiste una correlazione biseriale

positiva statisticamente significativa tra livello cognitivo ed età d'esordio delle crisi (p : 0.04). La relazione tra outcome nel controllo delle crisi ed il livello delle competenze cognitive risulta essere statisticamente significativa.

CONCLUSIONI

Il 40% dei pazienti nello studio ha esordito con S.I. (1). Solo il 5% dei pazienti con TSC e S.I. presenta un buon outcome delle crisi, rispetto al 24% dei pazienti con TSC senza esordio con S.I. (2). Esiste una correlazione statisticamente significativa tra livello cognitivo-età d'esordio delle crisi-S.I., oltre un valore statisticamente significativo tra competenze cognitive ed outcome delle crisi (3). Si sottolinea la necessità di un approccio multidisciplinare per una accurata ed individualizzata gestione del paziente con TSC in età evolutiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Curatolo P, et al. *Infantile spasms in tuberous sclerosis complex*. Brain Dev, 23:502-507, 2001
2. Goh S, et al. *Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex*. Neurology, 65:235-238, 2005
3. Zaroff CM, et al. *Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex*. Seizure, 15:558-562, 2006

Epilessia parziale e generalizzata con crisi febbrili plus: genetica, clinica e proposta di terapia con levetiracetam attraverso lo studio di un caso clinico

A patient with partial and generalized epilepsy with febrile convulsions plus: genetical and clinical aspects and treatment with levetiracetam

C. Garone, I. Cecconi, E. Franzoni

U.O. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

We describe the clinical history of 34-months old girl with past history of transient neonatal hyperammoniemia. Since the age of 7 months, she presented partial and generalized convulsions with or without fever. The EEG showed spikes and spike-wave complexes over bilateral temporal regions spreading to both hemispheres. After a first treatment with valproic acid, which was uneventful levetiracetam as add-on therapy (400 mg/die) was started and the patient became seizure-free for 8 months. The EEG findings also improved. This is the first report showing the efficacy of Levetiracetam in GEFS+.

Key-words: Levetiracetam, GEFS+

INTRODUZIONE

L'epilessia generalizzata con crisi febbrili Plus (GEFS+) è una sindrome epilettica familiare caratterizzata da un fenotipo eterogeneo che include crisi febbrili, crisi febbrili plus, epilessie generalizzate e severe encefalopatie quali l'epilessia mioclonico-astatica e l'epilessia mioclonica severa dell'infanzia. L'epilessia focale è meno frequente ed include l'epilessia del lobo temporale (TLE) e l'epilessia frontale (1). Dalla prima descrizione, il termine GEFS+ si è arricchito di significati genetico-molecolari e clinico-EEG specifici. Tuttavia, non sono emerse specifiche indicazioni terapeutiche per le crisi focali o generalizzate tipiche dello spettro clinico. Analizzeremo tali aspetti attraverso un caso clinico sporadico.

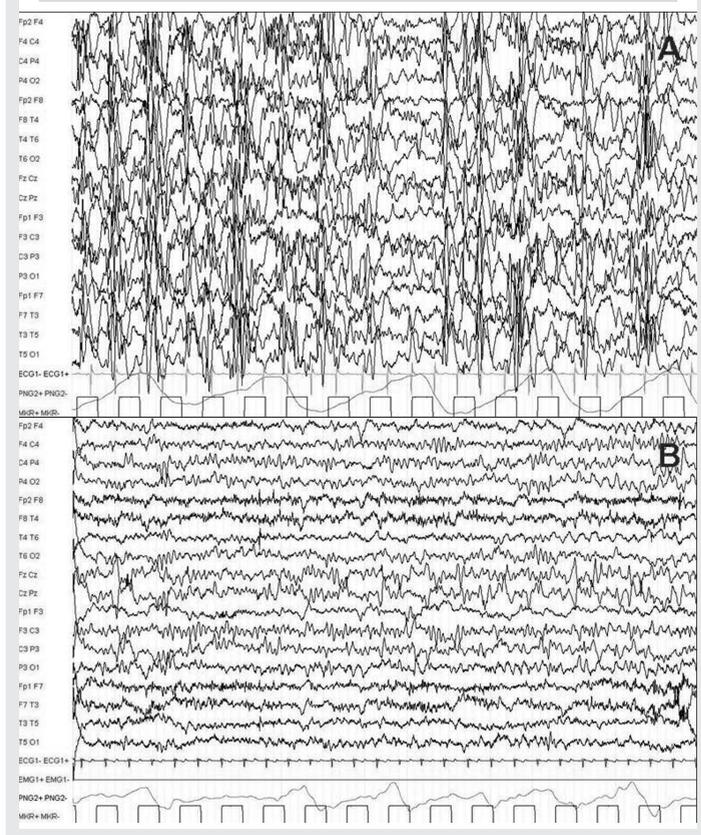
CASO CLINICO

Paziente 2 anni 10 mesi: primi atti fisiologici regolari. In 1a giornata di vita, sono comparse

crisi di apnea con desaturazioni e mioclonie diffuse. Diagnosticata un'iperammoniemia transitoria neonatale per il riscontro di livelli patologici di ammonio (223 mg/dl), trattata con soluzione glucosata e sospensione dell'alimentazione. I successivi valori di ammonio e le indagini metaboliche di approfondimento eseguite sono risultati nella norma.

Lo sviluppo psicomotorio è stato regolare, a parte un lieve ritardo nelle prime tappe dell'acquisizione del linguaggio. Oltre ad una microcrania congenita, non erano presenti deficit neurologici. All'età di 7 mesi è comparsa la 1a crisi convulsiva tonico-clonica (TC) generalizzata, prolungata (20'), in iperpiressia. Seguiva, dopo 2 mesi, una crisi TC emilaterale a destra con paralisi transitoria ipsilaterale postcritica. All'EEG erano evidenti anomalie focali posteriori bilaterali. All'età di 18 mesi le crisi sono diventate mensili in iper- o apiressia, caratterizzati da clonie all'emisoma destro o sinistro. Le anomalie EEG di tipo punte e punte-onda nelle regioni temporali

Figura 1. Risposta EEG dalla fase pre-LEV (A), all'inserimento in add-on del farmaco (B).



bilaterali tendevano alla diffusione, con correlato clinico di mioclonie parcellari agli arti superiori durante l'addormentamento (Fig. 1A). Alla RM encefalo, le alterazioni di segnale a livello delle regioni trigonali bilaterali erano compatibili con una pregressa sofferenza ipossico-ischemica. L'iniziale terapia con Valproato è risultata inefficace. Nel follow-up, oltre agli episodi descritti sono comparse crisi caratterizzate da arresto psicomotorio e perdita di contatto di breve durata. Inserito in add-on il LEV, la bambina è risultata libera da crisi per un follow-up attualmente di 8 mesi, pur in presenza di rischio febbre. Gli EEG di veglia e sonno hanno mostrato una riduzione dell'indice di anomalie focali ed assenza della secondaria diffusione ad entrambi gli emisferi (Fig. 1B). La ricerca delle mutazioni di SCN1A e SCN1B è risultata negativa.

DISCUSSIONE

Le GEFS+ sono un frequente e complesso disordine epilettico con eterogeneità fenotipica e genetica; le mutazioni di SCN1A, 2A, 1B and GABRG2 sono state descritte in solo il 10-15% dei casi familiari o sporadici pubblicati (2). Pertanto, il criterio clinico ha la priorità nella diagnosi. Discutibile nel nostro caso la diagnosi differenziale con l'epilessia del lobo temporale, il cui esordio può essere preceduto da FS+.

Il LEV è un farmaco antiepilettico sicuro ed efficace in un ampio spettro di sindromi epilettiche (3). Riteniamo importante la risposta clinico-EEG al LEV nel caso descritto per l'assenza di specifiche indicazioni terapeutiche nelle GEFS+ e l'alta frequenza di farmacoresistenza nei casi di TLE.

BIBLIOGRAFIA

1. Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM et al. *Neonatal Epilepsy Syndromes and Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+)*. *Epilepsia*, 46(Suppl. 10):41-47, 2005
2. Bonanni P, Malcarne M, Moro F, et al. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven italian families unrelated to SCN1A, SCN1B e GABRG2 gene mutations*. *Epilepsia*, 45(2):149-158, 2004
3. Carreno M. *Levetiracetam*. *Drug Today (Barc)*, 43(11):769-94, 2007

Mutazioni di SCN1A in un caso di epilessia temporale con sclerosi dell'ippocampo e familiarità per convulsioni febbrili

SCN1A mutations in a case of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and familial febrile convulsions

N. Zanotta*, R. Epifanio*, F. Redaelli*, M.T. Bassi*, C. Zucca*

*U.O. di Neurofisiopatologia, IRCCS "E. Medea", Bosisio Parini (LC); *Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS "E. Medea", Bosisio Parini (LC)

SUMMARY

We report a case of temporal lobe epilepsy (TLE) with hippocampal sclerosis and familial febrile convulsions (6 subjects including the patient) in whom two sodium channel alpha-subunit (SCN1A) gene mutations were detected (one never reported). Our data confirm that SCN1A mutations can be responsible for febrile seizures (FS) and TLE further than generalized epilepsy with FS plus (GEFS+) and severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI).

Key words: Temporal lobe epilepsy, Familial febrile convulsions, Hippocampal sclerosis, SCN1A mutations

INTRODUZIONE

Mutazioni del gene SCN1A sono state per la maggior parte associate ad epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus (GEFS+) e ad epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI) (1). In questo lavoro descriviamo un caso di TLE associata a sclerosi ippocampale (SI) con anamnesi personale e familiare positiva per CF. L'indagine genetica ha evidenziato due mutazioni di SCN1A (una mai descritta in precedenza). Questa segnalazione presenta caratteristiche analoghe a quella riportata da Colosimo et al. (2) e da Mantegazza et al (3).

MATERIALI E METODI

È stata sottoposta ad indagine genetica per la ricerca di mutazioni di SCN1A una paziente di 43 anni (G.S.) affetta da TLE, dopo revisione dei dati clinici e strumentali ed acquisizione di

una video-EEG-poligrafia. L'analisi di mutazione è stata condotta mediante amplificazione e sequenziamento diretto del DNA della paziente corrispondente alla porzione codificante del gene SCN1A.

RISULTATI

Sono stati individuati nella famiglia della paziente 5 soggetti affetti da CF (2 sorelle, 2 fratelli della madre ed un figlio di una delle due sorelle affette). Il nipote con CF (25 anni) ha presentato anche epilessia in età infantile non meglio precisata. La paziente stessa ha presentato 2 CF semplici all'età di 6 mesi. Successivamente viene riferito benessere fino all'età di 39 anni, quando sono esordite crisi focali complesse, spesso con secondaria generalizzazione, a frequenza plurimensile, difficilmente controllate dai farmaci. La RM encefalo più recente ha evidenziato la pre-

senza di SI destra associata a ipoplasia del polo temporale omolaterale, in cui “non si può escludere la presenza di fenomeni di tipo displasico”. Nei precedenti EEG è presente focalità lenta temporale con alterna prevalenza di lato. Non è stato possibile registrare episodi critici alla video-poligrafia che ha comunque rilevato una focalità lenta ed epilettiforme temporale con prevalenza a destra.

L'indagine genetica ha rilevato 2 mutazioni nell'esone 26 del gene SCN1A. La mutazione c.5782C > G → p.R1928G è già stata identificata in un caso di SMEI in associazione con un'altra (4). La mutazione c.5182G > C → p.G1728R non è mai stata descritta.

3. Mantegazza M, Gambardella A, Rusconi R, et al. *Identification of a Nav1.1 sodium-channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures*. PNAS USA; 102:18177-18182, 2005
4. Zucca C, Redaelli F, Epifanio R, et al. *Cryptogenic epileptic syndromes related to SCN1A: twelve novel mutations identified*. Arch Neurol, 65(4):489-94, 2008

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I nostri risultati confermano che mutazioni di SCN1A possono determinare come fenotipo l'associazione di CF e TLE, oltre a SMEI e GEFS+ (1), ed ampliano lo spettro di mutazioni ad esso associate. Come già evidenziato da Colosimo et al. (2), la presenza di sclerosi ippocampale può far parte del fenotipo determinato da mutazioni di SCN1A e non essere considerata solo la conseguenza di CF.

Riguardo alle due varianti di SCN1A riscontrate nella probanda, l'analisi genetica della famiglia permetterà di valutare l'eventuale cosegregazione di una o entrambi con il fenotipo patologico. Successivamente, solo l'analisi funzionale del canale mutato consentirà di valutare le conseguenze funzionali delle due varianti. Comunque il livello di conservazione evolutiva dei due residui aminoacidici mutati suggerisce un ruolo significativo di entrambi per la funzionalità del canale.

BIBLIOGRAFIA

1. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, et al. *SCN1A mutations and epilepsy*. Hum Mutat, 25:535-542, 2005
2. Colosimo E, Gambardella A, Mantegazza M, et al. *Electroclinical features of a family with simple febrile seizures and temporal lobe epilepsy associated with SCN1A loss-of-function mutation*. Epilepsia, 48(9):1691-1696, 2007

Epilessie idiopatiche dei primi 3 anni di vita: revisione di una casistica del CRE di Brescia

First 3 years idiopathic epilepsies: review of a survey by CRE - Brescia

G. Milito, D. Valseriati, A. Tiberti, R. Nacinovich, M. Bomba, P. Martelli, S. Battaglia, P. Accorsi, J. Galli, M. Cassani, L. Giordano

Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi, Brescia

SUMMARY

Our target is to systematize idiopathic epilepsies of the first 3 years of life. We checked 47 patients – satisfying idiopathic criteria – hosted at “Regional Center for the epilepsies of infancy and the adolescence” from Jan 2003 to Dec 2005 (36 months). We classified patients about their syndromes and we considered the incidence of every pathology in our case record. It’s clear the presence of an idiopathic epilepsy at onset 0-2 years, the importance of the third year of life and the existence of an Idiopathic West’s Syndrome; we also determined therapy for these different pathologies.

Key-words: Idiopathic partial epilepsies, Idiopathic generalized epilepsies, Infancy

INTRODUZIONE

Abbiamo considerato le epilessie idiopatiche dei primi 3 anni di vita, seguendo la Classificazione del 2001 e integrandola con le nuove sindromi descritte in letteratura negli ultimi anni:

1. Convulsioni infantili familiari benigne (CIFB);
2. Convulsioni infantili non familiari benigne (Sindrome di Watanabe);
3. Epilessia generalizzata con convulsioni febbrili Plus (EGCF+);
4. Epilessia mioclonica benigna dell’infanzia (BMEI) (1);
5. Epilessia benigna dell’infanzia con punte centro-temporali (EPR);
6. Epilessia benigna dell’infanzia a parossismi occipitali ad esordio precoce (tipo panayiotopoulos) (CEOP) (2);
7. Epilessia parziale benigna con sintomi affettivi (EPI);
8. Epilessia dell’infanzia con assenze (PMA);
9. Benign Midline Spike Epilepsy (BIMSE);

10- Sindrome di West idiopatica.

Lo scopo del lavoro è sistematizzare le sindromi idiopatiche, analizzarne le caratteristiche elettrocliniche e valutare l’incidenza in questa fascia d’età (Fig. 1).

MATERIALI E METODI

Dal gennaio 2003 al dicembre 2005 sono affetti al CRE di Brescia per crisi epilettiche 279 pazienti sotto i tre anni; di questi, 47 hanno presentato epilessie di tipo idiopatico.

Si tratta di 24 maschi e 23 femmine nati tra il 2000 e il 2005 con esordio di epilessia tra i 2 e i 34 mesi di vita di età (media 18) con un follow-up di 7-39 mesi (media 23).

I casi sono così suddivisi:

1. C.I.F.B.: 1 paziente (2.1%)
2. S. di Watanabe: 10 pazienti (21.2%)
3. E.G.C.F.+ : 3 pazienti (6.3%)
4. B.M.E.I.: 3 pazienti (6.3%)
5. E.P.R.: 4 pazienti (8.5%)
6. C.E.O.P.: 6 pazienti (12.7%)

Tabella 1. Incidenza delle singole epilessie idiopatiche 0-3 anni.

Patologia	N. di pazienti	Incidenza (*)
C.I.F.B.	1	0.6
Watanabe	10	6
E.G.C.F.+	3	1.8
B.M.E.I.:	2	1.2
E.P.R.	4	2.4
C.E.O.P.	4	2.4
P.M.A.	3	1.8
West	4	2.4
E.P.I.	8	4.8
(*dato \ 100.000)		

7. E.P.I.: 12 pazienti (25.2%)
8. P.M.A.: 3 pazienti (6.3%)
9. B.I.M.S.E.: 1 paziente (2.1%)
10. West: 4 pazienti (8.5%)

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

Raccolta anamnestica, valutazione neurologica, valutazione psicomotoria e cognitiva, EEG in veglia e sonno con videopoligrafia ed esame neuroradiologico.

RISULTATI

Follow-up medio di 23 mesi, i dati principali: Familiarità per epilessia e/o convulsioni febbrili: elevata (57,44%).

Anamnesi fisiologica: normale nel 95,7%.

Esame neurologico: normale nel 100%.

Sviluppo psicomotorio: QS medio 102,9.

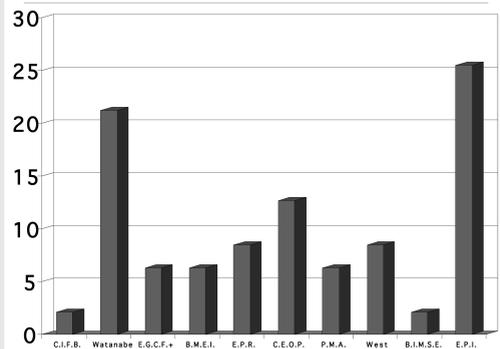
Accertamenti neuroradiologici: negativi.

EEG: attività di base conservata nel 100% dei casi con caratteristiche tipiche di ogni sindrome. Terapia: 17% non trattati, 74,4% monoterapia, 8,5% biterapia.

Risposta terapeutica: raggiunta in media in 12 giorni.

Controllo crisi: 100%.

Figura 1. Percentuale epilessie idiopatiche 0-3 anni della casistica.



Valutando quindi una popolazione bresciana di riferimento (nati vivi tra il 2000 ed il 2005) pari a 169.997, ed i 39 dei nostri 47 pazienti affetti nati nella provincia bresciana, possiamo stimare l'incidenza dell'epilessia idiopatica tra 0-3 anni: 23 pazienti / 100.000 nati vivi. Siamo inoltre in grado di valutare l'incidenza di ogni singola sindrome (Tab. 1).

CONCLUSIONI

Dal confronto con la letteratura esiste un solo lavoro (1992) che considera i primi 3 anni di vita, o dei semplici case-report. L'importanza del terzo anno di vita è risultata rilevante, visto che ben il 15% del campione ha un esordio della sintomatologia tra 24 e 36 mesi.

In più è stata riscontrata una significativa percentuale di forme classicamente ad esordio più tardivo (E.P.R., P.M.A.), ed evidenziati "casi-ponte" tra CEOP ed EPR.

Essendo inoltre stati rispettati tutti i criteri di idiopaticità (Dulac, Vigevano, Dalla Bernardina), è stata confermata l'esistenza di probabile variante idiopatica della Sindrome di West (3).

Valutando infine la terapia, possiamo affermare che per epilessie con crisi a cluster (C.I.F.B., Watanabe e E.P.I.) il trattamento è consigliato solo in fase acuta, mentre per forme con crisi random (E.P.R., C.E.O.P.) non è stata evidenziata differenza a distanza tra i soggetti trattati e non trattati.

BIBLIOGRAFIA

1. Guerrini R, Dravet CH, Gobbi G, Ricci S, Dulac O. *Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood*. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, editors. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental, and genetic aspects*. London: John Libbey Eurotext Ltd. 267-280; 1994
2. Panayiotopoulos CP. *Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes*. London: John Libbey & Co Ltd, 1999
3. Dulac O, Plouin P, Jambaque I. *Predicting Favorable Outcome in Idiopathic West Syndrome*. *Epilepsia*, 34(4):747-756, 1993

Sindrome di Pitt-Hopkins. Segnalazione di un caso: nuova mutazione "de novo" a carico del gene TCF4

Pitt-Hopkins Syndrome. Case report: new "de novo" TCF4 gene mutation

G. Taddeucci*, A. Bonuccelli*, I. Sammartino*, I. Mantellassi*, A. Orsini*, E. Tarantino*

*Sezione di Neuropediatria, Clinica Pediatrica 1, Università degli Studi, Pisa; *Sezione di Genetica Clinica, Dipartimento Materno-Infantile, AOU Pisana

SUMMARY

We debate about the correct clinical and genetic diagnosis of a child with severe psychomotor delay and dysmorphic features, who at 3 years old begin to present paroxysms of hyperpnea-apnea and then seizures non even related to breathing disorders. He come at our clinical observation at 3 years and 5 months of age. We excluded the Joubert syndrome, Rett syndrome and Angelmann syndrome (associated to breathing pattern anomalies), on the basis of clinical and genetic examination. The typical breathing anomalies (paroxysms of hyperpnea-apnea), typical dysmorphisms, severe epilepsy with frontocentral EEG anomalies, are subjestives for diagnosis of Pitt-Hopkins syndrome, recently mapped on the TCF4 gene; diagnosis is confirmed by the finding of a new de novo mutation of TCF4 gene.

Key-words: Pitt-Hopkins syndrome, TCF4 mutation

INTRODUZIONE

Si discute del corretto inquadramento clinico-genetico, di un bambino, unicogenito di genitori sani non consanguinei, nato a termine, da gravidanza normodecorsa. Fin dai primi mesi il bambino mostra un grave ritardo dello sviluppo psico-motorio.

A 3 anni 2 mesi comincia a presentare episodi pluriquotidiani di polipnea seguiti da arresto del respiro di durata di pochi secondi. Compaiono inoltre brevi crisi, caratterizzate da perdita di tono posturale, cianosi periorale, scialorrea, sguardo assente, sorriso stereotipato, precedute talora dal pattern respiratorio descritto. Riferite stereotipie manuali, talora scoppi di risa immotivati e stipsi.

merici, TC-RM encefalo, nella norma) e consulenza genetica con diagnosi di "ritardo psicomotorio su base ereditaria in soggetto con microcrania e note dismorfiche". A 3 anni 5 mesi, giunto alla nostra osservazione, l'esame obiettivo evidenzia: microcrania, facies grosolana, sella nasale larga, diametro biparietale stretto, epicanto, bocca grande con labbro superiore ad "arco di Cupido", prognatismo, ipostaturalità. EEG nel sonno: anomalie fronto-centrali di lieve-media entità; si inizia terapia con CBZ con notevole riduzione degli episodi critici. Il paziente viene ulteriormente indagato con esami genetici indirizzando le indagini in base al suggestivo quadro clinico e ad un'attenta ricerca eseguita in letteratura. Follow-up: 9 mesi.

MATERIALI E METODI

Il bambino era stato già sottoposto a varie indagini (cariotipo, riarrangiamenti subtelo-

RISULTATI

La presenza di ritardo mentale severo associato ad anomalie del respiro possono suggerire

le Sindrome di Joubert, Rett e Angelmann. La prima è esclusa in quanto le anomalie del respiro (episodi di apnea) esordiscono in epoca neonatale e migliorano con l'età e per l'assenza di agenesia del verme cerebellare, atassia e movimenti oculari abnormi; la seconda è esclusa in quanto le anomalie del respiro sono più tardive e per l'assenza di mutazioni del gene MECP2; la terza in quanto il nostro paziente presenta un normale pattern di metilazione al locus SNRPN (15q11-q12). I dati clinici risultano fortemente suggestivi per la Sindrome di Pitt-Hopkins, rara causa di severo ritardo, di cui ad oggi sono descritti 18 casi (1° caso nel '78) (1-5), caratterizzata da parossismi di iperpnea-apnea in veglia, peculiari note dismorfiche e anomalie EEG non correlate agli episodi di iperpnea, talora epilessia severa e stipsi. Alla RM encefalo si possono evidenziare anomalie aspecifiche. Nel 2007 la sindrome è stata mappata sul cromosoma 18q21-2, a livello del gene TCF4 codificante per una proteina (regolatore trascrizionale), coinvolta nello sviluppo cerebrale e del sistema noradrenergico. In 12/18 casi descritti sono state riscontrate mutazioni del gene TCF4.

Nel nostro caso è stata eseguita presso l'Istituto di Genetica dell'Università di Erlangen (Germania) ricerca di mutazioni del gene TCF4 con rilevazione di una mutazione eterozigote de novo sul cr.18q, esone 19:c.1952-1957delCT,p.S661fs, mai riscontrata in altri pazienti, permettendo di confermare così nel nostro paziente la diagnosi.

CONCLUSIONI

Si ritiene che la sindrome sia ampiamente sottodiagnosticata e che debba essere sospettata sulla base del fenotipo (dismorfismi, epilessia, pattern respiratorio iperpnea-apnea) eventualmente integrato con i dati EEG e neuroradiologici e confermata con la ricerca di mutazioni del gene TCF4, una volta escluse le altre sindromi che condividono con essa alcuni aspetti clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Pitt D, Hopkins I. *A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing*. *Aust Paediatr J*, 14(3):182-184, 1978
2. Zweier C, Peippo MM, et al. *Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome)*. *Am J Hum Genet*, 80(5):994-1001, 2007
3. Amiel J, Rio M de Pontual, et al. *Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction*. *Am J Hum Genet*, 80(5):988-993, 2007
4. Brockschmidt A, Todt U, et al. *Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4*. *Hum Mol Genet*, 16(12):1488-1494, 2007
5. Andrieux J, Lepretre F, et al. *Deletion 18q21.2q21.32 involving TCF4 in a boy diagnosed by CGH-array*. *Eur J Med Genet*, 51(2):172-177, 2008

Crisi con componente gelastica in pazienti con epilessia frontale destra criptogenetica: un quadro elettroclinico peculiare?

Gelastic seizures in children with right cryptogenetic frontal lobe epilepsy: a peculiar electroclinical pattern?

M. Meloni, T. Pisano, G. Gaspa, M. Falchi, I. Chillotti, M. Scioni, F. Madeddu, C. Cianchetti, D. Pruna

Unità di Epilettologia, Clinica di NPI, Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Studi, Cagliari

SUMMARY

We describe three patients with right cryptogenetic frontal lobe epilepsy presenting with a peculiar gelastic pattern. Seizures were controlled with antiepileptic drugs and at follow-up neurological evolution was normal.

Key-words: Gelastic seizures, Frontal epilepsy

INTRODUZIONE

In letteratura sono descritti pochi casi di epilessie focali frontali criptogenetiche con crisi gelastiche. La maggior parte delle crisi gelastiche sono sintomatiche di amartomi ipotalamici o di displasie temporali o frontali (1). Presentiamo tre casi di epilessia focale frontale con esordio in età infantile, le cui crisi sono caratterizzate da "sorriso e/o risata" associati ad una componente motoria. In tutti e tre i soggetti l'esame neurologico e la RM sono normali.

MATERIALI E METODI

Tra i pazienti seguiti presso la nostra unità di epilettologia dal 1992 abbiamo valutato i casi con crisi gelastiche criptogenetiche e selezionato tre pazienti (due maschi ed una femmina). Paziente 1 (maschio, 19 anni): all'età di 3 anni comparsa di episodi diurni e notturni caratterizzati da deviazione capo e occhi verso destra, risata, ipertono emilato destro, talvolta clonie a

destra e più raramente a sinistra. Ultimi episodi a 16 anni in sonno dopo autoriduzione della terapia: solleva il busto, flette le gambe, ipertono con torsione verso un lato, sguardo fisso, smorfia al viso con accenno a risata. Dall'introduzione della LTG in associazione con la CBZ non più crisi.

Paziente 2 (femmina, 19 anni): all'età di 8 anni comparsa di episodi diurni e notturni caratterizzati da risata, riduzione del contatto, ipertono. Ultimi episodi all'età di 13 anni con perdita del contatto, rossore al volto, smorfia al viso con accenno a risata, automatismi motori. L'introduzione della LTG, ora in monoterapia, ha portato alla scomparsa delle crisi.

Paziente 3 (maschio, 9 anni): all'età di 8 anni comparsa di episodi diurni e notturni caratterizzati da blocco delle attività, revulsione occhi verso l'alto e verso sinistra, sorriso; talvolta negli episodi notturni è presente l'elevazione del braccio destro. Dall'introduzione della LTG scomparsa delle crisi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up video EEG, RM encefalo e seriate valutazioni neuropsicologiche.

RISULTATI

I tre casi descritti mostrano caratteristiche cliniche, EEG e di risposta alla terapia simili. Le crisi sia diurne che notturne si manifestano con sorriso immotivato, non legato quindi a sentimento di allegria, ed una componente motoria variabile. L'EEG in tutti i casi ha mostrato anomalie epilettiformi nelle regioni frontali di destra, bilaterali e con tendenza alla generalizzazione. Nei pazienti 2 e 3 sono state videoregistrate le crisi confermando l'esordio dalle regioni frontali di destra. In tutti e tre i pazienti la RM encefalo è risultata normale. Le valutazioni neuropsicologiche mostrano uno sviluppo cognitivo adeguato all'età. Il follow-up dei tre pazienti varia da 1 anno e 1 mese a 17 anni.

CONCLUSIONI

La definizione di crisi gelastiche non implica una specifica localizzazione, infatti in letteratura viene riportata una estrema variabilità di foci (1). In particolare, sono riportati pochi casi di crisi gelastiche del lobo frontale che, come nei nostri pazienti, presentano un pattern clinico omogeneo con risata forzata senza alcun correlato affettivo, spesso associata ad una componente motoria (2, 3). Inoltre, in accordo con i dati della letteratura, 2 pazienti su 3 hanno una focalità all'EEG frontale destra (4). La normalità neurologica, la buona risposta alla terapia e la normalità della RM sono elementi che caratterizzano un quadro clinico ed EEG tipico delle epilessie idiopatiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Striano S, Meo R, Bilo L, et al. *Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenetic cases*. *Epilepsia*, 40, 3:294-302, 1999
2. Biraben A, Sartori E, Taussig, et al. *Gelastic seizures: video-EEG and scintigraphic analysis of a case with a frontal focus; review of the literature and pathophysiological hypotheses*. *Epileptic Disord*, 1, 4: 221-228, 1999
3. Garcia A, Gutierrez MA, Barrasa J, Herranz JL. *Cryptogenetic gelastic epilepsy of frontal lobe origin: a paediatric case report*. *Seizure*, 9:297-300, 2000
4. Fogarasi A, Janszky J, Siegler Z, Tuxhorn I. *Ictal smile lateralizes to the right hemisphere in childhood epilepsy*. *Epilepsia*, 46(3): 449-451, 2005

Studio clinico e genetico su quattro generazioni di una famiglia sarda con epilessia generalizzata idiopatica e convulsioni febbrili

A four generation sardinian family with idiopathic generalized epilepsy and febrile seizures: clinical and genetic study

T. Pisano, M. Falchi, M. Meloni, G. Gaspa, M. Scioni, I. Chillotti, F. Madeddu, C. Cianchetti, D. Pruna

Unità di Epilettologia, Clinica di NPI. Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cagliari

SUMMARY

We describe a four generation Sardinian family with idiopathic generalized epilepsy and febrile seizures; of SCN1A and SCN1B genes were negative; molecular analysis of SCN2A and GABRG2 genes is in progress.

Key-words: Idiopathic generalized epilepsy, Febrile seizures, GEFS+, SCN1A, SCN1B, SCN2A, GABRG2

INTRODUZIONE

Presentiamo una nuova famiglia sarda su quattro generazioni con epilessia generalizzata idiopatica (IGE) e convulsioni febbrili (FS).

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 30 componenti della famiglia, di cui 14 risultati affetti. In tutti i soggetti è stata effettuata anamnesi mediante intervista strutturata, esame obiettivo e neurologico, prelievo per estrazione del DNA. I membri affetti sono stati sottoposti a video-EEG-poligrafia, valutazioni neuropsicologiche e, quando possibile, neuroimaging. Nell'ipotesi di un'analisi di linkage abbiamo dapprima eseguito l'analisi molecolare di alcuni geni implicati nel fenotipo GEFS+: SCN1A e SCN1B (negativi), SCN2A e GABRG2 (attualmente in corso). La Fig. 1 mostra l'albero genealogico della famiglia studiata.

RISULTATI

Dalle valutazioni effettuate è risultato che:

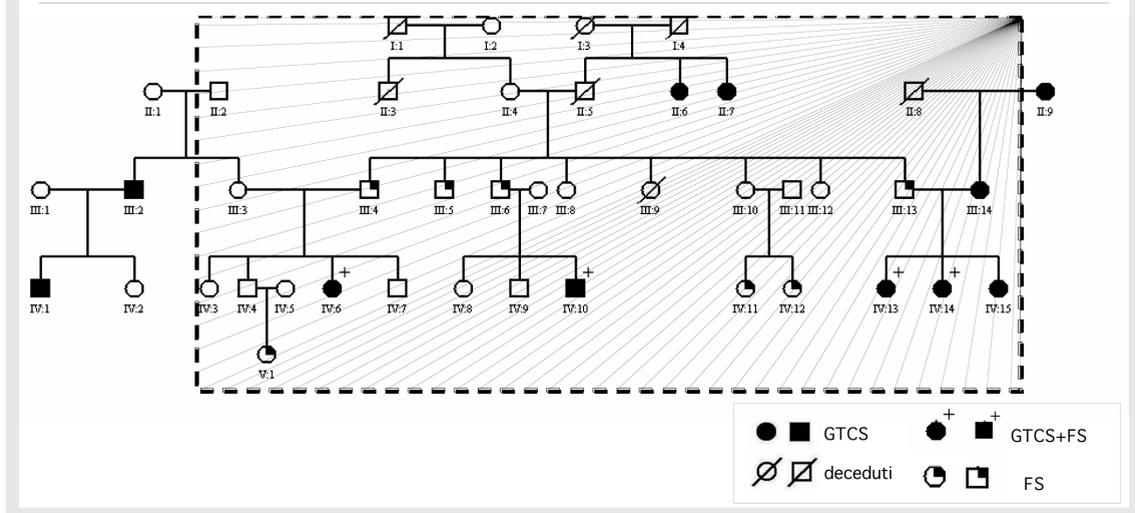
- sette soggetti su quattordici (V:1, IV:11, IV:12, III:4, III:5, III:6, III:13) hanno avuto solo FS in età compresa tra 1 mese e 3 anni;
- quattro su quattordici (IV:6, IV:10, IV:13, IV:14) hanno avuto FS nei primi mesi di vita e poi assenze, mioclonie, crisi generalizzate tonico-cloniche (GTCS) ed uno di questi anche crisi atoniche;
- tre pazienti su quattordici (IV:15, II:6, II:7) hanno presentato solo GTCS.

Le forti emozioni e/o il dolore improvviso rappresentavano un trigger per quattro pazienti con crisi GTCS. Due di questi ultimi presentavano episodi sincopali, in alcune occasioni seguiti da una vera crisi epilettica.

CONCLUSIONI

Questa estesa famiglia (14 membri affetti) con IGE e FS mostra uno spettro clinico differente

Figura 1. Albero genealogico della famiglia con epilessia generalizzata idiopatica e convulsioni febbrili.



da quelle precedentemente descritte (1-3):

- 50% (7/14) dei pazienti hanno presentato solo crisi febbrili, tutti entro i 3 anni;
- intense emozioni e dolore improvviso possono essere il trigger di GTCS;
- uno stesso paziente può presentare crisi epilettiche ed episodi sincopali.

L'assenza di mutazione dei geni noti (geni SCN1A e SCN1B negativi e restanti in corso) con un pedigree così esteso ci permetterà un'analisi di linkage.

BIBLIOGRAFIA

1. Marini C, Mei D, Temudo T, et al. *Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities*. *Epilepsia*, 48(9):1678-1685, 2007
2. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, et al. *Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABAA receptor mutation*. *Brain*, 126:230-240, 2003
3. Lerche H, Weber YG, Baier H, et al. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus*. *Neurology*, 57:1191-1198, 2001

Studio del controllo autonomico dell'attività cardiaca nelle epilessie idiopatiche ad esordio in età evolutiva

Autonomic control of cardiac activity in idiopathic epilepsies with childhood's onset

M. Pinci, R. Bombardieri, C. Cerminara, P. Curatolo, S. Seri

Dipartimento di Neuroscienze, Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

SUMMARY

We studied the association between idiopathic epilepsy and autonomic cardiac control. The R-R interval was identical in both groups (39 I.E. patients, and 39 normal subjects) during baseline EEG. No significant changes in cardiac frequency were seen during IPS. During IPS non-photosensitive patients with IGE show significant changes in the R-R-interval and in the LF/HF ratio of the ECG spectra, which is not present in patients with IFE.

Key-words: Epilepsy, Heart rate variability, Autonomic nervous system

INTRODUZIONE

La presenza di manifestazioni autonome all'esordio o durante l'evoluzione di eventi epilettici critici è stata studiata particolarmente nell'epilessia del lobo temporale (1, 2), con tachicardia sinusale riportata nel 60-90% dei casi, mentre bradicardia critica è stata riportata più raramente. Alterazioni del ritmo cardiaco sono state descritte come prodromi di crisi epilettiche, con una riduzione della componente parasimpatica 30" prima della crisi elettroclinica. Pochi dati sono disponibili sulle possibili alterazioni intercritiche nelle epilessie idiopatiche (EI). Partendo da queste osservazioni abbiamo voluto studiare se vi fosse un'associazione tra EI ed alterazioni del controllo autonomico cardiaco.

MATERIALI E METODI

Abbiamo reclutato 39 pazienti (21 maschi e 18 femmine) di età compresa fra 4-24 anni con diagnosi di EI e un gruppo di 39 controlli sani simili per età e sesso. Tra i pazienti con epi-

lessia 18 avevano diagnosi di EI focale (EIF) e 21 generalizzata (EIG); 29 erano in trattamento con VPA, TPM, LTG, LEV, CLB. La registrazione EEG, effettuata mediante 19 elettrodi ed 1 canale poligrafico per la traccia ECG, prevedeva dopo 3' di acclimatamento, l'acquisizione di 15' in condizioni di riposo ad occhi chiusi (OC) e la successiva stimolazione luminosa intermittente (SLI), raggiungendo una durata media totale dell'EEG di 30' circa.

Ogni frequenza di stimolo partiva da 1 stimolo/sec fino a 30/sec con step di 2 Hz, durava 10": per i primi 5" il paziente teneva gli OA mentre per i restanti 5 gli OC; seguivano 20" in assenza di stimolo ad OA. La post-elaborazione del segnale ECG nel dominio delle frequenze è stata basata su un modello autoregressivo che ha permesso di estrarre dal segnale ECG un indicatore di variabilità dell'intervallo R-R (tocogramma), la potenza nelle tre bande di frequenza HF, LF e VLF, la potenza relativa delle bande LF ed HF ed infine il rapporto LF/HF, comunemente impiegato come parametro indicativo del bilancio simpato-vagale.

Figura 1. T-test for Dependent Samples.

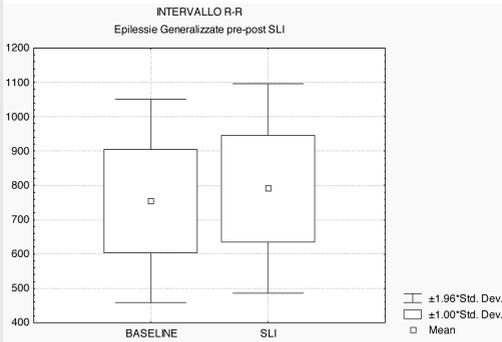
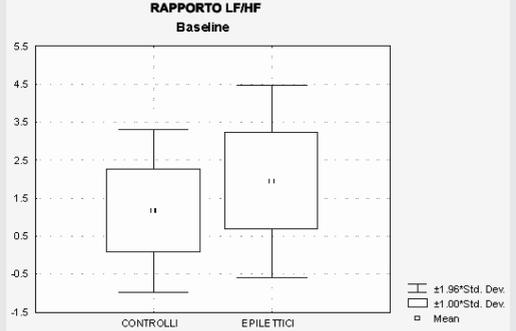


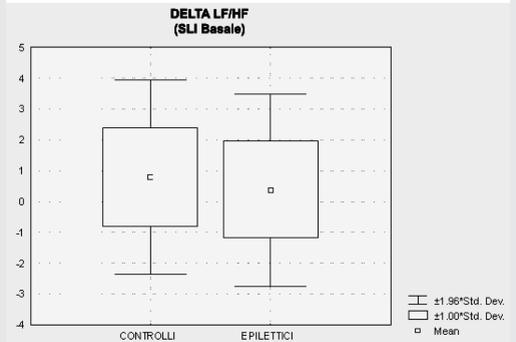
Figura 2. T-Test per l'indice LF/HF.



RISULTATI

L'intervallo R-R al baseline è risultato sovrapponibile tra paziente con epilessia e controlli. Durante la SLI non si sono registrate modificazioni significative in entrambe i gruppi. Visto il dato di alterazioni del ritmo cardiaco alla SLI in adulti con epilessia mioclonica giovanile (3), abbiamo analizzato se vi fossero differenze significative fra EIF e EIG nella risposta cardiaca durante SLI. L'analisi suggerisce che le EIG ma non quelle focali mostrano una variazione significativa dell'intervallo R-R ($p < 0.02$) (Fig. 1). L'analisi dei dati nel dominio delle frequenze in condizioni basali, ha mostrato un rapporto LF/HF più elevato nei pazienti con epilessia (1,94) rispetto ai controlli (1,16), suggerendo un maggiore livello di attivazione simpatica ($p < 0.048$) (Fig. 2). Dal calcolo del Delta LF/HF tra basale e SLI, controlli e pazienti con epilessia non mostrano modificazioni significative dell'indice LF/HF (Fig. 3).

Figura 3. T-Test per Delta LF/HF tra SLI e Basale.



canismi patofisiologici potrebbe partire da un'iperexcitabilità corticale diffusa che, nel caso della SLI vede l'area V1 coinvolgere le aree corticali associative ed il sistema limbico, e da questo, indirettamente la regolazione autonoma.

CONCLUSIONI

L'analisi dei dati suggerisce che pazienti con EIG mostrano una significativa modificazione dell'intervallo R-R alla SLI in assenza di fotosensibilità, ed uno sbilanciamento del rapporto simpatovagale a favore del tono simpatico. Questo potrebbe essere interpretato postulando una maggiore vulnerabilità del SNA nei pz con EIG, non presente nelle EIF. Uno dei possibili mec-

BIBLIOGRAFIA

1. Massetani R, Strata G, Galli R, et al. *Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of variability.* Epilepsia, 38(3):363-369,1997
2. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Tanskanen P, et al. *Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis.* Epilepsia, 45:933-939, 2004
3. Rabending G, Krell D. *Alterations of heart induced by photic stimulation in healthy subjects and epileptics.* Electroenceph. Clin Neurophysiol, 26:433-449, 1969

Cromosoma 17 ad anello: segnalazione di un caso con caratteristiche fenotipiche peculiari

Ring chromosome 17: description of a case with atypical phenotypic features

T. Francavilla, G. Boero*, M.F. De Caro[§], A. De Palo, P. Lamberti, L.M. Specchio^{°°}, M. Ladogana, G. Pontrelli, N. Pietrafusa, F. Malucci, A. La Neve

Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi, Bari; [§]Ambulatorio di Neuropsicologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi, Bari; ^{*}Divisione di Neurologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto; ^{°°}Clinica Neurologica, Università degli Studi, Foggia

SUMMARY

We describe a case of a 26-year-old girl with ring chromosome 17 presenting refractory epilepsy, psychomotor impairment, dysmorphic features, milk and coffee skin spots. She underwent brain MRI which showed focal dysplasia in right frontal lobe. To our knowledge no description has been published about an association, in this rare chromosomal disease, between phenotypic features of neurofibromatosis and a brain focal dysplasia.

Key-words: Ring chromosome 17, Epilepsy, Focal dysplasia

INTRODUZIONE

Il cromosoma 17 ad anello è una rara anomalia citogenetica (1, 2) della quale sono riportati in letteratura 14 casi. Alcuni soggetti presentano un fenotipo relativamente lieve caratterizzato da crisi epilettiche, ritardo mentale, alterazioni cutanee e bassa statura; altri pazienti sono affetti dalla sindrome di Miller-Dieker, che include lissencefalia, dimorfismi multipli, ritardo mentale severo e ridotta aspettativa di vita.

Descriviamo un caso di cromosoma 17 ad anello con caratteristiche fenotipiche peculiari.

CASO CLINICO

Femmina, 26 anni, non familiarità per epilessia e per difetti congeniti e/o malformativi, destrimane. Nata a termine da parto eutocico, ha presentato un ritardo nelle acquisizioni. È affetta da ritardo mentale; ha conseguito il

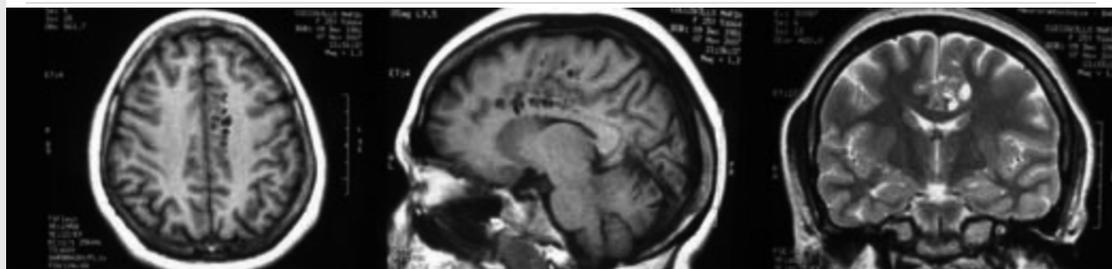
diploma di scuola media inferiore con sostegno pedagogico.

La paziente presenta deficit staturale (150 cm), facies con rima oculare orientaleggiante, dermatoglifi anomali, numerose macchie caffè-latte su tutto il corpo. L'esame obiettivo neurologico mostra impaccio motorio globale ed ipoacusia bilaterale.

Affetta da epilessia dall'età di 3 anni con crisi, a frequenza pluriquotidiana, con ipertonia diffusa e caduta al suolo con retropulsione, quindi afasia post-critica per 2-3 minuti. All'età di 10 anni comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate in veglia e sonno e crisi con perdita improvvisa del contatto, automatismi a tipo masticazione ed oculovertione. Viene sottoposta ad accertamenti: EEG: grafo-elementi compatibili con la Sindrome di Lennox-Gastaut; mappa cromosomica: 46 XX, cromosoma 17 ad anello.

Viene formulata diagnosi di Sindrome di Lennox-Gastaut in paziente con neurofibromatosi di tipo 1.

Figura 1. RM Encefalo: immagini in T1, assiale (a) e longitudinale (b) e in T2 coronale (c) della displasia.



Effettua numerose terapie (VPA, FBM, CBZ, GVG, LTG, TPM) senza efficacia.

Dal 2005 è seguita presso il nostro Centro per l'epilessia dove vengono effettuati alcuni cambi terapeutici e nel 2007 introdotta la zonisamide in seguito alla quale le crisi mostrano un progressivo incremento della frequenza fino a diventare pluriquotidiane.

In occasione di tale peggioramento viene effettuato ricovero durante il quale esegue:

- RM encefalo che mostra area di displasia frontale sinistra (Fig. 1);
- Valutazione neuropsicologica durante la quale è stato somministrato il reattivo mentale *Wechsler Adult Scale-Revised* (WAIS-R), da cui emergeva un ritardo mentale di grado severo con marcata compromissione delle capacità di ragionamento logico e delle capacità di concettualizzazione, pianificazione e ridefinizione delle strategie nella risoluzione dei problemi.

Con la successiva sospensione della ZNS le crisi diminuiscono e dopo introduzione di LEV si ottiene un completo controllo degli episodi convulsivi; persistono quotidiani gli episodi parziali.

costituire la prima segnalazione in letteratura. Infine, segnaliamo il peggioramento delle crisi dopo introduzione di ZNS, con meccanismo non noto.

BIBLIOGRAFIA

1. Shashia V, Whiteb JR, Petteatia MJ, Rootc SK, Belld WL. *Ring chromosome 17: phenotype variation by deletion size.* Clin Genet, 64:361-365, 2003
2. Havlovicova M, Novotna D, Kocarek E, Novotna K, et al. *A girl with neurofibromatosis type 1, atypical autism and mosaic ring chromosome 17.* Am J Med Genet A, 143(1):76-81, 2007

DISCUSSIONE

La nostra paziente mostra una patologia cromosomica estremamente rara (1, 2), soprattutto perché in cromosoma 17 ad anello si ritrova in una condizione di monosomia.

Inoltre, il quadro fenotipico presenta, a nostro parere, alcune peculiarità poiché insieme a caratteristiche tipiche della neurofibromatosi si riscontra una displasia focale cerebrale, così da

Peculiare presentazione clinica della sindrome di Lennox-Gastaut in pazienti con trisomia 21

Peculiar clinical features of Lennox-Gastaut Syndrome in trisomy 21 patients

D. Italiano^{*}, E. Ferlazzo^{*,*}, C.K. Adjien[°], R. Guerrini[§], M. Elia[#], P. Striano^{^,‡}, A. Crespel[¶], T. Calarese^{°,†}, P. Bramanti^{*}, P. Di Bella^{*}, P. Gelisse[¶], P. Genton[°]

^{*}IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina; [°]Hôpital Henri Gastaut, Centre Saint-Paul, Marsiglia, Francia; [§]Azienda Ospedaliera Anna Meyer, Firenze; [#]IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Troina, Enna; [^]Centro per l'Epilessia, Università Federico II, Napoli; [‡]Unità di malattie muscolari e neurodegenerative, Istituto "G. Gaslini", Università di Genova; [¶]Epilepsy Unit, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, Francia; [†]U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, AOU "G. Martino", Università degli Studi, Messina

SUMMARY

Lennox-Gastaut syndrome (LGS) has been rarely and incompletely described in subjects with Down syndrome (DS). We retrospectively collected the clinical and EEG data of 13 consecutive patients with LGS and DS referred to 4 epilepsy centres over the last 20 years. The mean age at onset was 9.09 years (range 5-16). There were no patients with seizure onset before the age of 5 years, 5 patients (38%) with seizure onset between 5 and 8 years, while 8 patients (61%) had seizures onset after age 8. Nine patients (69%) had unambiguous reflex seizures mostly precipitated by sudden unexpected sensory stimulations, usually preceding or accompanying the onset of full-blown LGS picture. Interictal and ictal EEG findings were typical for LGS. All patients were drug-resistant. Our data suggest that patients with DS may present a peculiar LGS characterized by late onset and high occurrence of reflex seizures.

Key-words: Down syndrome, Epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome

INTRODUZIONE

La Sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) è una rara encefalopatia epilettica che esordisce tipicamente tra i 2 e gli 8 anni, con un picco tra i 3 e i 5 anni, ed è responsabile del 5-6% delle epilessie severe dell'infanzia (1). Sono stati sinora descritti solo pochi pazienti con trisomia 21 e SLG (2). Descriviamo 13 pazienti con Sindrome di Down (SD) che presentavano una SLG con peculiari caratteristiche cliniche.

21 è stata confermata dall'analisi del cariotipo. I criteri diagnostici per SLG erano: crisi generalizzate di vari tipi incluse crisi toniche e scariche di punte-onda lente diffuse all'EEG (3). La presenza di deterioramento cognitivo associato all'esordio dell'epilessia è stato documentato quando possibile, in quanto tutti i pazienti presentavano un ritardo mentale legato alla patologia di base.

MATERIALI E METODI

Abbiamo retrospettivamente raccolto tutti i pazienti con LGS e DS che afferivano a 4 diversi centri per l'epilessia. La diagnosi di trisomia

RISULTATI

Tredici pazienti (8 maschi, 5 femmine) sono stati complessivamente valutati. L'età media all'esordio dell'epilessia era 9.09 anni (range 5-16) e l'età media all'ultimo follow-up era 23.53 anni (range 11-43). In 5 pazienti le crisi esordi-

vano tra i 5 e gli 8 anni, mentre in 8 pazienti dopo gli 8 anni. Nove pazienti presentavano anche crisi riflesse, soprattutto crisi toniche, scatenate prevalentemente da improvvisi stimoli sensoriali. Un chiaro deterioramento cognitivo associato all'esordio dell'epilessia era presente in 4 pazienti. L'esame neurologico non mostrava segni focali in 12/13 pazienti. Le indagini neuroradiologiche escludevano la presenza di lesioni cerebrali in 8 pazienti.

All'ultimo follow-up tutti i pazienti presentavano ancora crisi epilettiche quotidiane o settimanali.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I nostri pazienti con SD mostrano una peculiare presentazione clinica della SLG, caratterizzata da esordio tardivo, alta incidenza di crisi riflesse e assenza di lesioni cerebrali associate. Studi neurofisiologici e di RM morfometrica (4, 5) permettono d'ipotizzare che i pazienti con SD presentino una disfunzione della sostanza reticolare caudale pontina, che comporta un incremento del feedback propriocettivo ad una corteccia motoria ipereccitabile, provocando una crisi epilettica riflessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Genton P, Dravet C. *Lennox-Gastaut Syndrome*. In: Engel Jr, Pedley TA (Eds), *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 2417-2427, 2007
2. Guerrini R, Genton P, Bureau M, et al. *Reflex seizures are frequent in patients with Down syndrome and epilepsy*. *Epilepsia*, 31:406-417, 1990
3. Beaumanoir A, Blume W. *The Lennox-Gastaut syndrome*. In: J Roger et al. (Eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th edition. Paris: John Libbey Eurotext, pp. 125-148, 2005
4. White NS, Alkire MT, Haier RJ. *A voxel-based morphometric study of non demented adults with Down Syndrome*. *Neuroimage*, 20:393-403, 2003
5. Straumanis JJ Jr, Shagass C, Overton DA. *Somatosensory evoked responses in Down syndrome*. *Arch Gen Psychiatry*, 29:544-549, 1973

Epilessia nella sindrome di Rett con mutazioni del gene MECP2: studio clinico e video-poligrafico

Epilepsy in Rett syndrome with MECP2 mutations: a clinical and video-polygraphic study

G. d'Orsi, V. Demaio, M.G. Minervini, A. La Neve*, D. Galeone**, V. Scirucchio**, T. Calvario[§], L. La Selva*

Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, U.O. di Neurologia, Casa Divina Provvidenza, Bisceglie (BA); *Centro Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi, Bari; **U.O. di Neurologia, Ospedale Giovanni XXIII, Bari; [§]Riabilitazione Neurologica, Quarto di Palo, Andria; [†]Ambulatorio per l'Epilessia dell'Età Evolutiva, Ospedale San Paolo, Bari

SUMMARY

We investigated the clinico-polygraphic features of seven girls with epilepsy and stage 2 to 4 Rett syndrome (RTT) with a proven MECP2 mutation. All patients underwent a full clinical and neurophysiological examination with long-term video-polygraphic monitoring. Epileptic seizures may be overestimated, but also underestimated in our patients. Although EEG abnormalities appeared in all stages of disease, a benign course of epilepsy emerged in 4 of 7 patients. Breathing disturbances, cortical myoclonus and tachycardia were present in most patients.

Key-words: Epilepsy, Rett syndrome, Myoclonus, Video-polygraphic monitoring, Breathing disturbances

INTRODUZIONE

La Sindrome di Rett (RTT) è una malattia genetica legata al cromosoma X, conseguente nella maggior parte dei casi a mutazioni nel gene MECP2 e CDKL5 (1). Seppur non estesamente studiata nei suoi aspetti clinici e neurofisiologici, l'Epilessia costituisce una delle presentazioni più comuni della malattia con crisi epilettiche polimorfe e, spesso, farmaco-resistenti (2). Abbiamo studiato una serie di pazienti della Regione Puglia affetti da epilessia e RTT stadio 2-4 con mutazioni del gene MECP2, focalizzando la nostra attenzione soprattutto sugli aspetti clinico-poligrafici.

MATERIALI E METODI

Sette pazienti di sesso femminile (età compresa tra 3-18 anni) sono state sottoposte a completo studio clinico e neuro-fisiologico con mo-

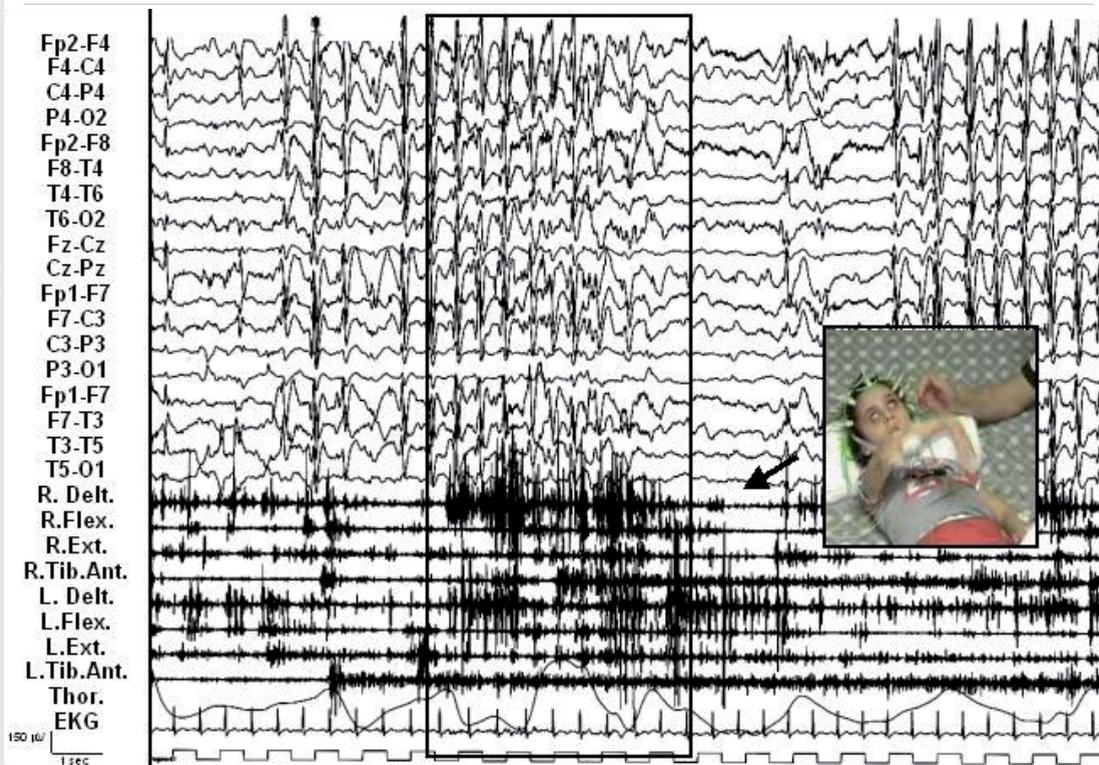
nitoraggi video-poligrafici prolungati in veglia (7 pazienti), durante sonno diurno (7 pazienti) e notturno (4 pazienti). Parametri poligrafici utilizzati: EEG, EMG (muscoli miloioideo, deltoide di destra e di sinistra, flessore del carpo di destra e di sinistra, estensore del capo di destra e di sinistra, tibiale anteriore di destra e di sinistra), flusso oro-nasale, respiro toracico, respiro addominale, saturazione di O₂.

RISULTATI

Gli aspetti clinici

L'età media d'esordio dell'epilessia è di 4 anni (range 1-10 anni). All'anamnesi, le crisi epilettiche sono in quattro casi di tipo focale motorio e in tre casi di tipo tonico-clonico apparentemente generalizzato; tre pazienti presentano anche concomitanti crisi miocloniche e ricorrenti stati mioclonici, due pazienti concomitanti crisi focali secondariamente generalizza-

Figura 1. Globale rallentamento dell'attività di fondo con bouffées di anomalie epilettiformi bilaterali, bisincrone e simmetriche associate a potenziali muscolari tipo mioclono coinvolgenti in particolare i muscoli deltoidi bilateralmente (soprattutto deltoide di destra). Corrispettivo clinico caratterizzato da "scatto" massivo dell'arto superiore di destra con revulsione oculare.



te. Nel corso degli anni, la frequenza critica è rimasta relativamente bassa con buona risposta (> 50%) al trattamento farmacologico, e, nel particolare, il LEV ha controllato significativamente le crisi di tipo mioclonico. Tre pazienti sono risultate farmacoresistenti, con una risposta alla terapia < 50%. Inoltre, in tre pazienti eventi parossistici anamnesticamente riconducibili a crisi epilettiche (di tipo "tonico-clinico generalizzato") si caratterizzavano all'esame video-poligrafico per episodi di alterazione del respiro o di attività motoria. Al contrario, in due pazienti manifestazioni parossistiche considerate di natura non epilettica ("stereotipie motorie") avevano una base comiziale; nel particolare, si trattava rispettivamente di crisi miocloniche in un caso ("scatti" massivi coinvolgenti i quattro arti, soprat-

tutto inferiori, seguiti talora da una fase tonico-vibratoria con arresto respiratorio e lieve decremento della frequenza cardiaca) e di stati mioclonici nell'altro (ricorrenti "scatti" mioclonici coinvolgenti il tronco e i quattro arti, soprattutto di destra, associati a globale rallentamento psico-motorio).

Gli aspetti poligrafici

L'EEG intercritico durante sonno in una paziente ha svelato la comparsa di anomalie epilettiformi, mentre nei restanti casi ha accentuato le anomalie lente ed epilettiformi, focali e multifocali (spesso prevalenti in sede fronto-centro-temporali), già presenti in veglia. In cinque pazienti il sonno era destrutturato, con scarsa o assente rappresentazione dei grafo-elementi

ipnici fisiologici. L'EEG critico nella paziente con crisi miocloniche mostrava una desincronizzazione diffusa dell'attività di fondo seguita da una attività rapida di piccola ampiezza prevalente sulle derivazione emisferiche di destra, mentre nella paziente con stati mioclonici si caratterizzava per la presenza di un pattern con punte-onda bilaterali, bisincrone e simmetriche (Fig. 1). Mioclono multifocale e asincrono è emerso in cinque pazienti; jerk-locked back-averaging dell'attività EEG ha dimostrato un'origine corticale in tutti i casi. Episodi di apnea alternati ad iperventilazione comparivano quasi esclusivamente in veglia; in un caso, è stata documentata la persistenza di episodi di apnea centrale anche durante sonno. Tachicardia e alterazioni del ritmo cardiaco (extrasistoli ventricoli) si presentavano in cinque casi.

CONCLUSIONI

Crisi epilettiche possono essere sovrastimate e sottostimate nella RTT. Nella nostra casistica, eventi mioclonici, di solito reclutanti, sono relativamente frequenti e, spesso, misdiagnosticati. Un decorso a lungo termine sostanzialmente benigno dell'epilessia emerge in oltre un terzo dei casi.

Frequenti anomalie epilettiformi, focali e multi-focali, compaiono in tutte le pazienti, indipendentemente dallo stadio della malattia, e sono accentuate dal sonno, spesso scarsamente strutturato.

Fasi di apnea-ipopnea e iperventilazione in veglia (in un caso anche apnee/ipopnee centrali durante sonno), mioclono corticale e tachicardia sinusale, talora con alterazioni del ritmo cardiaco, compaiono nella maggior parte delle pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Moser SJ, Weber P, Lutschg J. *Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects*. *Pediatr Neurol*, 36:95-110, 2007
2. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. *Epilepsy in a representative series of Rett syndrome*. *Acta Paediatr*, 90:34-39, 2001

Eterogeneità fenotipica delle crisi morfeiche in un caso di sindrome del cromosoma 20 ad anello

Phenotypical heterogeneity of morpheic seizures in a case of ring chromosome 20 syndrome

A. Garifoli, V. Sofia, G. Vitale, G. Sciacca, M. Zappia

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Catania

SUMMARY

Sleep manifestations of ring chromosome 20 (r(20)) syndrome are little known and are described as turning or rubbing movements. We described by video-polysomnographic exams a phenotypical heterogeneity of epileptic events in a patient with r(20) syndrome characterized by episodes of pseudo-arousals with prolonged confusional non convulsive status associated to incoherent speech, frontal seizures with head and ocular deviation associate to limb movements, temporal seizures with staring, stereotyped and dystonic gesture associated to frightened expression and behavior of terror, parietal seizures with arm and trunk deviation and occipital seizures with eyelid flickering and ocular exploring movements. Electroclinical features, especially during sleep, could be useful for the (r(20)) syndrome diagnosis.

Key-words: Chromosome 20 ring syndrome, Sleep seizures, Video-polysomnographic exams

INTRODUZIONE

La sindrome del cromosoma 20 ad anello è una rara cromosomopatia caratterizzata da crisi epilettiche farmacoresistenti, deficit cognitivo e disturbi del comportamento. La maggior parte dei pazienti presenta un quadro elettroclinico caratterizzato da episodi diurni con uno stato epilettico non convulsivo associato a lunghe sequenze di onde lente altovolte intervallate da complessi punte-polipunte-onda prevalenti sulle regioni frontali (1). Rare sono le manifestazioni notturne riportate in letteratura come movimenti di “turning” e “rubbing” e spesso interpretati come manifestazioni di fisiologici risvegli (2). Il nostro obiettivo è stato quello di studiare, mediante videopolisonnografia notturna (VPSG), le manifestazioni notturne in un caso sindrome del cromosoma 20 ad anello ed analizzare la variabilità elettroclinica degli eventi critici.

MATERIALI E METODI

È stata studiata una paziente di sesso femminile di 32 anni per episodi diurni caratterizzati da momenti di riduzione della coscienza associata a sintomi allucinatori e sensazioni di panico ed episodi notturni con improvvisi “apparenti risvegli”, associati ad una sensazione di terrore. Gli esami genetici (Fig. 1) hanno mostrato la presenza del cromosoma 20 ad anello nelle cellule esaminate in assenza di mutazioni e perdita di materiale genetico. Ai fini dello studio clinico della paziente sono state eseguite, a distanza di diversi anni, quattro registrazioni VPSG con valutazione dell'espressività elettroclinica degli eventi notturni e del loro decorso temporale.

RISULTATI

Lo studio VPSG ha messo in evidenza diverse manifestazioni critiche, di durata variabile ed

Figura 1. Cariotipo con cromosoma 20 ad anello.

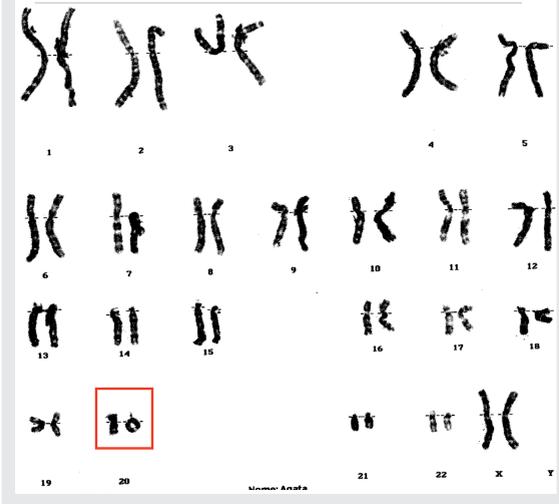
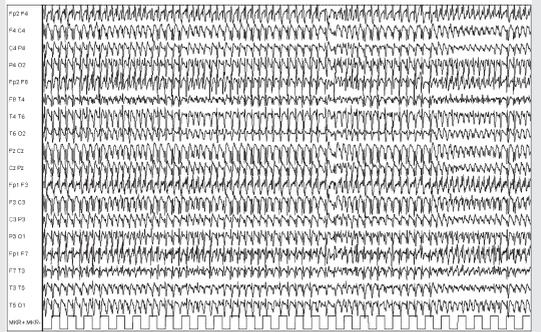


Figura 2. Complessi punta-onda associati a stato di male non convulsivo.



eterogenee sia clinicamente che EEGraficamente:

- Episodi critici, della durata di circa 30-40 minuti, caratterizzati da alterazioni del comportamento e del linguaggio con una modifica del tono della voce; la paziente, apparentemente sveglia, risponde solo parzialmente agli stimoli ambientali e si trova in uno “stato” di compromissione cognitiva di lunga durata riconducibile ad uno stato di male non convulsivo. Tali manifestazioni si correlano con un’attività continua di lunga durata caratterizzata da complessi punta-onda (Fig. 2).
- Episodi critici con movimenti versivi degli occhi e del capo verso sinistra e clonie degli arti inferiori riconducibili a fenomenologia del lobo frontale.
- Episodi critici con movimenti di rotazione del tronco e degli arti riconducibili a fenomenologia del lobo parietale.
- Episodi critici con automatismi gestuali e fenomeni distonici. Bruschi risvegli in fase NREM associati ad espressione vocale e facciale di terrore con modifiche vegetative riconducibili a sintomatologia del lobo temporale mesiale.
- Episodi critici con isolati movimenti di versione oculare riconducibili ad una sintomatologia del lobo occipitale.

Lo studio VPSG evidenzia inoltre una destrutturazione delle normali fasi di sonno per la presenza di attività epilettiforme correlata e non agli eventi clinici e caratterizzata da sequenze di polipunte rapide e desincronizzazioni dell’attività cerebrale seguita da onde lente altovoltate.

CONCLUSIONE

Una notevole variabilità fenomenologica è stata identificata durante il sonno notturno. L’associazione tra lo stato di male non convulsivo e il polimorfismo clinico evidenziato durante le registrazioni polisonnografiche potrebbe risultare utile, se non identificativa, della sindrome del cromosoma 20 ad anello.

BIBLIOGRAFIA

1. Lochareonkul C, Ebner A, Promchainant C. *Ring chromosome 20 with nonconvulsive status epilepticus: electroclinical correlation of a rare epileptic syndrome.* Clin EEG Neurosci, 36(3):151-160, 2005
2. Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, et al. *Ring chromosome 20 and non convulsive status epilepticus: a new epileptic syndrome.* Brain, 120:939-953, 1997

Caratteristiche polisomnografiche di un gruppo di soggetti con sindrome del cromosoma 20 ad anello

Polysomnographic study in ring chromosome 20 syndrome

E. Zambrelli*, A. Vignoli*, G. Didato*^o, I. Fiocchi^s, M. Mastrangelo^s, L. Nobili^o, V. Chiesa*, F. La Briola*, R. Canger*, M.P. Canevini*

*Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano; ^oCentro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano; ^sNeurologia Pediatrica, Ospedale "V. Buzzi", Milano

SUMMARY

Ring chromosome 20 (r(20)) syndrome is a chromosomal disorder that is characterized by epilepsy, mental retardation and lack of recognizable dysmorphic features. We studied the peculiar pattern of sleep in 6 patients (2 males, 4 females) aged 2-59 years who underwent one polysomnographic recording. Similarly to other genetically determined syndromes also patients with r(20) syndrome show changes of sleep architecture that seem to be age-related.

Key-words: Sleep, Polysomnography, Ring chromosome 20 syndrome, Epilepsy, Chromosomal aberration

INTRODUZIONE

La sindrome [r(20)] è una patologia cromosomica caratterizzata dalla presenza di epilessia, ritardo mentale e problemi comportamentali in assenza di aspetti dismorfici. L'epilessia è la manifestazione clinica più importante della sindrome e ne sono state descritte differenti caratteristiche elettrocliniche, probabilmente influenzate dall'età. Il particolare pattern EEG è costituito da bursts o lunghi treni di onde di banda theta con picco di frequenza a 5 Hz e morfologia aguzza variamente frammiste all'attività di fondo (1), da lunghi periodi di attività parossistica bilaterale, di ampio voltaggio, costituita da onde lente con componenti di punta sulle regioni frontali come da stato non convulsivo (2) e da attività rapida generalizzata parossistica associata a crisi epilettiche notturne (3). Le sole precisazioni rispetto alle caratteristiche del sonno si riferiscono a un lavoro (4) in cui viene riportato un pattern fisiologico in 3 pazienti su 4.

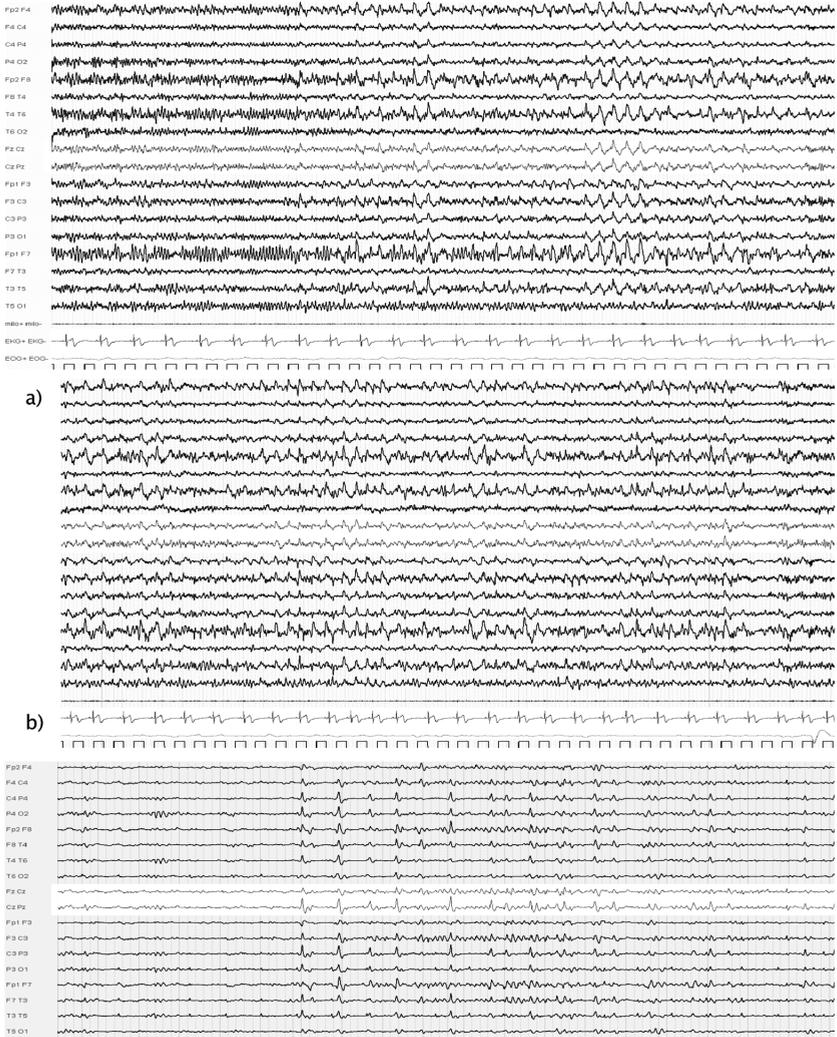
MATERIALI E METODI

Sono state prese in esame le registrazioni polisomnografiche (PSG) diurne o notturne di 6 pazienti affetti da sindrome [r(20)] (2 maschi, 4 femmine), 5 dei quali con epilessia, età 2-59 anni.

RISULTATI

Dalle registrazioni esaminate è emerso un variabile grado di deterioramento delle caratteristiche del sonno notturno, che si può presentare con caratteri di normalità (nel soggetto di 2 anni) o marcatamente destrutturato con ridotto o assente riconoscimento delle figure fasiche fisiologiche delle fasi di sonno NREM e riduzione del sonno lento (Fig. 1). Il sonno REM risulta conservato e presenta caratteristiche PSG tipiche con persistenza, nell'adulto, dell'attività theta tipica della veglia. Le anomalie dell'attività EEG presenti durante la veglia sono risultate, in tutti i soggetti esaminati, persistenti durante il sonno e da questo modulate nella propria morfologia. In un

Figura 1. PSG notturna: a) Caso 3 – transizione veglia/sonno NREM. Si notino la presenza di scarsa rappresentazione delle figure fasiche fisiologiche e la persistenza in sonno delle anomalie epilettiformi intercritiche (80 sec); b) Caso 1 – sonno REM con caratteristiche PSG tipiche e con presenza di onde lente trifasiche a 3-4 Hz, prevalentemente espresse sulle regioni centro-anteriori (30 secondi).



soggetto con follow-up di 14 anni è stata evidenziata un'evoluzione con deterioramento del pattern PSG di sonno, con progressiva perdita di figure fasiche fisiologiche e scarsa riconoscibilità di fasi di sonno tipiche, riduzione della quota di sonno 3REM a fronte di un risparmio del sonno REM. Il tracciato PSG presentava numerose caratteristiche comuni a quelle di analogo esame eseguito circa 10 anni prima dalla madre del paziente, anch'essa con sindrome [r(20)]. Le

caratteristiche PSG dei soggetti descritti sono dettagliate in Tab. 1.

CONCLUSIONI

Analogamente ad altre sindromi geneticamente determinate, anche nella sindrome [r(20)] sono presenti alterazioni del pattern ipnico con variabile livello di compromissione che

Tabella 1. Caratteristiche PSG della casistica esaminata.

	EEG veglia	PSG
FL M, 29 anni	Sequenze theta aguzzo, 5 Hz Punte lente trifasiche sulle regioni posteriori.	PSG notturna: conservata l'alternanza NREM/REM, numerosi risvegli infrasonno. Mancanza di fasi di sonno NREM con caratteri tipici. Figure fasiche ridotte/assenti. SW bilaterali in NREM. Deterioramento del pattern di sonno nel corso del follow-up.
FMA F, 59 anni	Sequenze theta aguzzo, 5Hz, prevalente in FT.	PSG notturna: conservata l'alternanza NREM/REM, numerosi risvegli infrasonno. Mancanza di fasi di sonno NREM con caratteri tipici. Figure fasiche ridotte/assenti.
BD M, 34 anni	Sequenze theta aguzzo, 5Hz, prevalente in FT.	PSG notturna: conservata l'alternanza NREM/REM, numerosi risvegli infrasonno. Parziale rappresentazione di fusi e complessi K. Assenza di sonno 3NREM registrato. REM normale con frequente intrusione di attività alfa. Persistenza in NREM delle AE.
ZLM F, 8 anni	Sequenze theta aguzzo, 5Hz, prevalente in FT destra PO bilat, sincrone/asincrone.	PSG diurna e notturna: normale rappresentazione delle figure fasiche fisiologiche, stadi di sonno ben riconoscibili. AE presenti e attenuate in NREM e REM.
CD F, 13 anni	POL bifrontali, > a sinistra	PSG diurna e notturna: Figure fasiche fisiologiche ridotte/assenti. POL incrementate in NREM.
MM F, 31 mesi	Normale	PSG diurna: normale rappresentazione delle figure fasiche fisiologiche, stadi di sonno ben riconoscibili

potrebbe essere correlato all'età. Sulla base dei dati provenienti dall'unico caso con lungo follow-up sembra che il pattern PSG possa presentare un peggioramento progressivo nell'ambito del descritto deterioramento elettroclinico che caratterizza questa sindrome (5). È ipotizzabile un ruolo di disfunzioni corticali e talamo-corticali nella genesi della destrutturazione del pattern di sonno in questi soggetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, et al. *Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with*

a particular electroclinical pattern. *Epilepsia*, 39(9):942-951, 1998

- Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, et al. *Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome.* *Brain*, 120(Pt 6):939-993, 1997
- Augustijn PB, Parra J, Wouffers CH, et al. *Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features.* *Neurology*, 57(6):1108-1111, 2001
- Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N, et al. *Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome.* *Epilepsia*, 47(3):543-549, 2006
- de Falco FA, Olivieri P, de Falco A, et al. *Electroclinical evolution in ring chromosome 20 epilepsy syndrome: a case with severe phenotypic features followed for 25 years.* *Seizure*, 15:449-453, 2006

Ruolo del colore nella fotosensibilità epilettica: è possibile individuare ulteriori endofenotipi?

Role of colour in photosensitive epilepsy: is it possible to detect new endo-phenotypes?

L. Cantonetti^o, C. Buttinelli^o, G. Rossi-F. Matri^o, M. Piccioli^s, M. Caporro^o, M. Ferraldeschi^o, M. Tasillo^o, P. Tisei^o, P. Parisi[#], A. Luchetti[#], L. Conti^s, C. Cerminara[^], R. Terenzi^s, D. Kasteleijn-Nolst Trenité^{*}

^oDipartimento di Neurologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Ospedale "S. Andrea", Roma; ^sOspedale "S. Filippo Neri", Roma; [#]Dipartimento di Pediatria, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "La Sapienza", Ospedale "S. Andrea", Roma; [^]Dipartimento di Pediatria, Policlinico e Università degli Studi "Tor Vergata", Roma; ^oOspedale "S. Pietro Fatebenefratelli", Roma; ^{*}Dipartimento di Genetica, Università di Utrecht, Ospedale UMCU, Utrecht

SUMMARY

Clinical practice and studies (1-3) have shown that individual differences in sensitivity to colour exist. We investigated if the role of colour might be helpful in genetic research. In 11 photosensitive patients and 11 control patients, including first-degree family members without a PPR, standardised IPS has been performed with a Grass PS 33: photosensitivity ranges were determined in the three eye conditions for white light and coloured light (commercially available filters: blue, green, yellow, orange and red) presented in a random order. In this way, a ranking order in sensitivity ranges per patient per light stimulus could be established. Only those patients, who responded to white light, proved to be sensitive to coloured light. Although overall orange, yellow and red flickering light proved to be the most provocative, clear inter and intra-individual differences in type of EEG responses and ranges were found. The spectrum of sensitivity to various colours was in general diverse with similarities in a father and daughter. Further family studies are warranted.

Key-words: Epilepsy, Photosensitivity, Colour, Endo-phenotype

INTRODUZIONE

Sono stati registrati numerosi episodi di crisi convulsive, scatenate dalla visione di cartoni animati contenenti sequenze di flash colorati intermittenti, ed è stato confermato che il colore rosso a banda spettrale larga è il più attivante.

Tuttavia sia gli studi (1-3) che la pratica clinica mostrano l'esistenza di differenze interindividuali nella sensibilità ai colori.

Negli studi genetici la PPR viene utilizzata come endofenotipo, ma non è stato ancora analizzato il ruolo del colore per la possibile identificazione di sottofenotipi di fotosensibilità epilettica.

MATERIALI E METODI

Il campione studiato era costituito da 11 soggetti (6 femmine, 5 maschi, range di età 12-72 anni), classificati come fotosensibili per la presenza all'EEG di una PPR, indotta dalla SLI con luce bianca. Sono stati inoltre analizzati 11 pazienti (5 femmine, 6 maschi, range di età 14-46 anni), con emicrania o una storia di fastidio alla luce o familiarità per fotosensibilità (in parenti di primo grado), in assenza di una PPR. Solo 7 dei pazienti fotosensibili erano in trattamento con farmaci antiepilettici, 6 in monoterapia (2 con VPA, 2 con LTG, 1 con LEV, 1 con TPM) e 1 in politerapia (VPA+PRM+ETS). Ogni paziente è stato sottoposto ad EEG (21 canali) con la SLI mediante fotostimolatore

Grass PS33 (posizione della lampada a 30 cm), dapprima con luce bianca e successivamente con i filtri colorati, utilizzando due serie di stimolazioni esplorative: la prima, ascendente, con treni di flash a frequenze crescenti fino all'induzione di una PPR generalizzata e la seconda discendente, in modo da determinare il range di frequenze scatenanti. Ciascun treno di stimoli è stato testato nella condizione, rispettivamente, di chiusura degli occhi, occhi chiusi e occhi aperti, ad intervalli di frequenze di 5 Hz, per una durata di 5 secondi ciascuna.

2. Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, et al. *Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients*. *Epilepsia*, 47(3):529-533, 2006
3. Parra J, Lopes da Silva FH, Stroink H, Kalitzin S. *Is colour modulation an independent factor in human visual photosensitivity?* *Brain*, 130(Pt6):1679-1689, 2007

RISULTATI

Tutti i pazienti che hanno manifestato una PPR alla luce bianca presentavano una PPR con almeno un filtro colorato, mentre in assenza di fotosensibilità alla luce bianca, anche i filtri colorati non risultavano scatenanti. Le anomalie EEG, riscontrate nei pazienti fotosensibili sottoposti a SLI con filtri colorati, mostravano una grande variabilità sia rispetto all'intensità del tipo di risposta fotoparossistica che allo spettro di frequenze provocative. Tuttavia, il filtro arancione e la chiusura degli occhi sono risultati, nel complesso, maggiormente scatenanti. Abbiamo inoltre riscontrato una PPR anche con la luce blu.

CONCLUSIONI

Esistono marcate differenze interindividuali nella soglia di fotosensibilità ai diversi colori nei vari pazienti. Pertanto, i filtri colorati possono permettere l'individuazione di sottogruppi fenotipici nell'ambito dei pazienti con una preesistente fotosensibilità alla luce bianca, mentre non è utile il loro impiego in assenza di una PPR alla luce bianca.

BIBLIOGRAFIA

1. Sternberg B, Patry G. *Photosensibilité et filtres colorés*. *Rev E.E.G. Neurophysiol*, 9(1):47-51, 1979

Eating epilepsy: un caso associato a displasia perisilviana complessa e review della letteratura

Eating epilepsy: a case associated with congenital perisylvian dysplasia and literature review

P. Penza, L. Santulli, L. Errichiello, S. Marin, E. Nicoletta, P. Ruosi, S. Pappatà*, S. Striano

Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia, Medicina Nucleare, *Università degli Studi "Federico II", Napoli

SUMMARY

Eating epilepsy is a rare reflex epilepsy, quite frequent in the Indian sub-continent. Most cases are symptomatic or cryptogenic associated with temporolimbic and perisylvian foci. Seizures are usually eating-related: simple or complex partial, akinetic, atonic or myoclonic with exceptional generalization. We report a case of macroscopic perisylvian dysplasia, characterized by EPR-like onset, ictal bucco-lingual apraxia and complex bilateral activation.

Key-words: Eating seizures, Reflex epilepsy, Congenital perisylvian dysplasia

INTRODUZIONE

La eating epilepsy è una rara forma di epilessia riflessa focale. È generalmente sintomatica o criptogenica, ma è descritta anche una forma idiopatica nel sub-continente indiano. Riportiamo il caso di una paziente con eating-epilepsy secondaria a displasia perisilviana.

MATERIALI E METODI

Video-EEG e studio di imaging strutturale (RM) e funzionale (SPET perfusionale critica ed intercritica).

Caso clinico

F., 13 anni, anamnesi familiare negativa per epilessia, esame neurologico nella norma. Esordio a 11 anni con quadro elettro-clinico suggestivo di epilessia rolandica. In seguito crisi parziali complesse tonico-automatiche pluriquotidiane, quasi sempre associate al pasto. L'EEG intercritico è molto ricco di attività parossistica con PO, e onde aguzze bi-temporali, asincrone, e scoppi infraclinici di

attività diffusa bloccati da manovre disattivanti (ad es. protrusione della lingua). L'EEG critico evidenzia spesso una iniziale onda lenta diffusa, seguita da ritmi reclutanti bi-temporali asincroni e da grossolane onde o complessi diffusi. Clinicamente concomita caduta del capo, elevazione e abduzione degli arti superiori, confusione, automatismi. Spesso si registra aprassia bucco-linguale post-critica prolungata con incapacità a rispondere alle domande e scialorrea. La RM encefalo evidenzia una complessa displasia perisilviana bilaterale con maggiore interessamento dell'emisfero sinistro (insula e ed opercoli, strutture profonde, giro angolare e lobulo parietale inferiore). La SPET critica confrontata in sottrazione digitale a quella effettuata in periodo intercritico, mostra un aumento del flusso relativo sia a carico della regione sensitivo-motoria sia di quella temporo-insulare di sinistra ed in minor misura in regione-temporopolare destra. Le crisi, nonostante i vari tentativi terapeutici (VPA, CBZ, TPM, ZNS, CLB) sono farmacoresistenti.

DISCUSSIONE

Le eating seizures, descritte, per la prima volta negli anni '50 da Allen e da Gastaut (1) sono un importante strumento di studio dei meccanismi dell'epilettogenesi riflessa. Fattori sensitivi, propriocettivi, motori, sensoriali o psichici, associati al mangiare sono stati più volte invocati come "trigger", ma in molti casi lo scatenamento della crisi sembra richiedere la compresenza di tutti gli elementi dell'atto del mangiare. Classicamente vengono individuate due forme di eating epilepsy: una associata a focus temporo-limbico e un'altra associata a focus soprasilviano. Sporadici casi di lesioni infratentoriali (ipotalamiche o bulbari) sono stati segnalati anche recentemente (2). La semeiologia delle crisi è molto varia: crisi parziali complesse, più tipiche della forma temporo-limbica, ma anche crisi parziali semplici sensitive o motorie, drooling, flushing, speech arrest e crisi atonico/acinetiche con pattern EEG apparentemente generalizzato (3). Nakazawa ha descritto recentemente degli spasmi periodici in casi di eating epilepsy e displasia perisilviana bilaterale (4). Il nostro caso si caratterizza per l'esordio EPR-like, la resistenza alla farmacoterapia, il complesso pattern di attivazione bilaterale e l'aprassia bucco-linguale di lunga durata. A differenza dei casi di Congenital bilateral perisylvian dysplasia di Kuzniecky e Guerrini (5) non si accompagna a ritardo cognitivo o diplegia faciale o masticatoria.

5. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R, et al. *Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients*. The CBPS Multicenter Collaborative Study. *Lancet*, 6;341(8845):608-612, 1993

BIBLIOGRAFIA

1. Rémillard GM, Zifkin BG, Andermann F. *Seizures induced by eating*. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, et al., eds. *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures: Advances in Neurology*, vol. 75. Philadelphia: LippincottRaven Publishers, 227-240, 1998
2. Rosenzweig I, Manfred M. *Trouble at dinner: an unusual case of eating-induced seizures*. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 79(3):335-337, 2008
3. Fiol ME, Leppik IE, Pretzel K. *Eating epilepsy: EEG and clinical study*. *Epilepsia*, 27:441-445, 1986
4. Nakazawa C, Fujimoto S, Watanabe M, et al. *Eating epilepsy characterized by periodic spasms*. *Neuropediatrics*, 33(6):294-297, 2002

Epilessia temporale e cognizione sociale in una paziente affetta da malattia di Urbach-Wiethe

Temporal lobe epilepsy and social cognition assessment in a case of Urbach-Wiethe disease

G. Cantalupo*, S. Meletti°, F. Benuzzi°, R. Michelucci*, A.F. Marliani*, S. Silipo*, P. Nichelli°, O. Daniele#, P. Tinuper§, C.A. Tassinari*·§, G. Rubboli*

*Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale "Bellaria", Bologna; °Dipartimento Integrato di Neuroscienze, Università degli Studi, Modena e Reggio Emilia; #Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Università degli Studi, Palermo; §Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

We describe anatomico-electro-clinical features of temporal lobe epilepsy and social cognition skills in a 38 years old woman affected by Urbach-Wiethe disease. Patient's clinical history had typical features beginning in early infancy with low-pitched cry and hoarseness, due to vocal cords thickening, associated with cutaneous scar-like lesions and moniliform blepharosis. At age 13 genetic diagnosis was obtained finding mutation in extracellular matrix protein 1 gene. Since 8 years of age temporal-lobe seizures occurred. The patient underwent long-term video-EEG showing interictal slight bi-temporal theta rhythm and ictal EEG revealing rhythmic theta sequence on right temporal region during a subjective episode, without impairment of consciousness. Neuroimaging demonstrated bilateral comma-shaped calcifications involving amygdala, with mild abnormal signal in surrounding parenchyma. Social cognition assessment revealed only moderate deficit in recognition of facial expression of fear. Characteristic selective bilateral amygdala calcifications, frequently observed in Urbach-Wiethe disease, served as a model to prove the critical role of human amygdala in facial emotion recognition. Moderate and selective fear recognition deficit in our patient confirms the neuropsychological variability observed in these patients, probably related to damage timing.

Key-words: Urbach-Wiethe Disease, Temporal Lobe Epilepsy, Amygdala Calcifications, Social Cognition

INTRODUZIONE

La lipoidoproteinosi, o malattia di Urbach-Wiethe, è una rara malattia autosomica recessiva, legata ad una mutazione del gene Extracellular Matrix Protein 1, e caratterizzata da deposito di materiale ialino in vari organi e tessuti, ma soprattutto a carico della cute e delle mucose del tratto respiratorio superiore e della cavità orale. Questa malattia spesso si manifesta nella prima infanzia con raucedine o difficoltà nel pianto, cute ispessita con lesioni escoriate, e blefarite "perlata"; più tardivamente, possono comparire disturbi neurologici, in particolare epilessia, e disturbi psichiatrici. L'interesse neuropsicologico per questa rara patologia deriva dalla caratteristica calcifica-

zione quasi selettiva e bilaterale dell'amigdala, che ha permesso di provare nell'uomo il ruolo chiave di questa struttura nell'elaborazione degli stimoli sociali a valenza emotiva (1). Successivi studi hanno mostrato una certa variabilità interindividuale, nonché risultati non univoci riguardo ad altre modalità sensoriali di riconoscimento degli stimoli emozionali e sociali (2). Descriviamo il caso di una paziente affetta da malattia di Urbach-Wiethe associata ad epilessia temporale, in cui sono state esplorate le capacità di elaborazione delle emozioni fondamentali e sociali.

MATERIALI E METODI

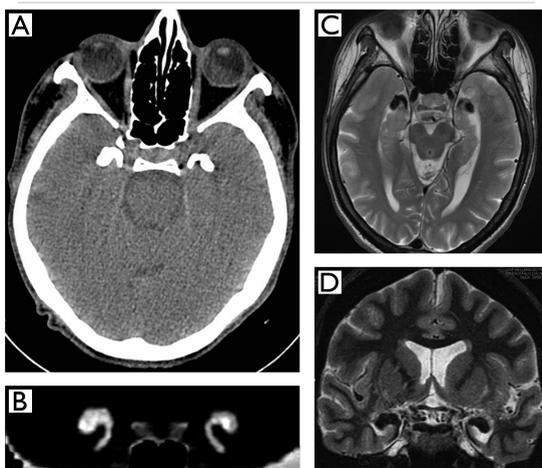
La paziente, oltre che ad una approfondita anamnesi ed all'EON, è stata sottoposta a monitoraggio video-EEG, TC e RM cerebrali, e ad una batteria di test neuropsicologici che esplorano diversi aspetti socio-cognitivi. In particolare, sono state indagate le abilità nel riconoscere le emozioni fondamentali sia in volti con espressioni pure che con espressioni “sfumate”, l'abilità nell'attribuire ad altri degli stati mentali complessi mediante osservazione della regione degli occhi, la capacità di formulare un giudizio sociale di affidabilità e acciacciabilità e, infine, la competenza nel riconoscimento della prosodia (proposizionale ed emozionale).

RISULTATI

Dal punto di vista clinico, la paziente presenta vari elementi tipici della lipoidoproteinosi quali alterazione della voce (evidenziatasi già alla nascita durante il pianto), lesioni della mucosa orale, cutanee e blefarosi moniliforme. All'età di circa 13 anni è stata posta diagnosi di “malattia di Urbach-Wiethe”, confermata geneticamente. La prima crisi epilettica, apparentemente di tipo convulsivo, si è verificata all'età di 8 anni; successivamente la paziente ha iniziato a presentare, a frequenza pluriquotidiana, episodi caratterizzati da una imprecisata “sensazione al naso” o da illusioni olfattive, “tremori” agli arti, talora presenza di automatismi oro-alimentari. Attualmente persistono brevi episodi a frequenza plurimensile, caratterizzati da senso di “toccamento” al naso, associato o seguito da déjà vu e talora pallore. L'EON è risultato nella norma. L'EEG intercritico mostra modulazioni theta temporali aguzze bilaterali. È stato, inoltre, registrato un episodio critico durante il monitoraggio video-EEG a probabile esordio temporale destro.

TC ed RM encefalo evidenziano calcificazioni con aspetto “a virgola” in sede temporo-mesiale, costituite da depositi minerali, in corrispondenza delle amigdale bilateralmente, con sfumata alterazione di segnale dei tessuti adia-

Figura 1. A sinistra, la TC mette in evidenza accumuli di densità simile a quella dell'osso nella regione temporo-mesiale di entrambi gli emisferi (A), il cui aspetto “a virgola” è evidente nella ricostruzione coronale TC (B). A destra, immagini RM T2-pesate, sezioni assiale (C) e coronale (D) passanti per le strutture temporali, in cui si apprezzano i depositi minerali in corrispondenza delle amigdale bilateralmente ed i rapporti con le strutture circostanti. Si noti l'alterazione di segnale del parenchima circostante le calcificazioni.



centi e lieve asimmetria degli ippocampi, più sottile a sinistra (Fig. 1). I test neuropsicologici hanno evidenziato un deficit moderato nel riconoscere esclusivamente l'espressione di paura; la paziente non ha presentato difficoltà significative nel “leggere gli stati mentali dallo sguardo” mentre ha mostrato una lieve incapacità nell'emettere giudizi sociali sulla base del volto (test di giudizio sociale, giudizio di affidabilità). Infine, la paziente ha mostrato una competenza perfettamente conservata nell'interpretazione della prosodia proposizionale ed emozionale.

CONCLUSIONI

Documentiamo un ulteriore caso di LP associata ad epilessia con verosimile coinvolgimento delle strutture temporali, in accordo

con l'evidenza di alterazioni strutturali a livello temporale antero-mesiale (calcificazioni bilaterali delle amigdale). Dal punto di vista neuropsicologico, i risultati ottenuti in questa paziente documentano una sostanziale integrità delle abilità di giudizio sociale e di riconoscimento delle emozioni, ad eccezione di un selettivo, ma moderato deficit nel riconoscimento della espressione di paura nei volti. Questi risultati confermano la variabilità dei dati presunti in letteratura e suggeriscono che altri fattori, non ancora completamente chiariti, siano rilevanti per determinare un deficit di elaborazione delle emozioni di base e complesse. La precocità del danno alle strutture temporo-mesiali è un elemento chiave nel determinare un deficit di riconoscimento delle espressioni facciali (3), mentre la mineralizzazione dell'amigdala nella LP sembra essere evidente dopo l'età pediatrica (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. *Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala*. Nature, 372:669-672, 1994
2. Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. *Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease*. Brain, 126(Pt 12): 2627-2637, 2003
3. Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, et al. *Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy*. Neurology, 60:426-431, 2003
4. Appenzeller S, Chaloult E, Velho P, et al. *Amygdalae calcifications associated with disease duration in lipoid proteinosis*. J Neuroimaging, 16(2):154-156, 2006

Comportamenti di autostimolazione in pazienti con eyelid myoclonia with absences

Self-induction in eyelid myoclonia with absences patients

G. Vitale, V. Sofia, A. Garifoli, G. M. Miano, G. Sciacca, R. Lisi, R. Biondi, M. Zappia

Dipartimento di Neuroscienze, Centro Epilessia, Università degli Studi, Catania

SUMMARY

Introduction: Eyelid Myoclonia with Absences (EMA) is characterized by eyelid myoclonia associated with brief absences, generalized paroxysmal activity precipitated by eye closure and photosensitivity. Self-induced seizures e.g. the ability of some epileptic patients to give themselves a seizure through voluntary act, are frequently seen in EMA. It can be associated with mild mental retardation and non responsive drug seizures. **Methods:** We examined EMA patients with normal cognitive profile and selected self-induced seizures recorded by video- electroencephalographic exam. **Results:** 3 EMA patients showed self-induction. **Conclusions:** EMA and self-induction could be coexist in the same patient. Self-induction could explain the persistence of EMA seizures in elderly patients and be present also in patients without any cognitive impairment. Then the self-induction episode identification suggests the usefulness of psychotherapeutic support

Key-words: Eyelid myoclonia with absences, Self induction seizures

INTRODUZIONE

L'eyelid myoclonia with absences (EMA) è una sindrome di difficile inquadramento nosografico. Spesso il fenotipo elettroclinico è variabile e mostra sovrapposizione con altre sindromi epilettiche generalizzate (1). La fotosensibilità è incostante e correlata a diversi fattori. L'autoinduzione è stata riportata in soggetti con EMA e ritardo mentale, mentre raramente è stata descritta in soggetti con sviluppo intellettuale normale (2).

Lo studio di tale fenomeno potrebbe evidenziare il ruolo dell'autoinduzione nello scatenamento delle crisi e nella loro peculiare persistenza.

MATERIALI E METODI

Sono state esaminate le storie di pazienti affetti da EMA, con sviluppo psicomotorio normale che hanno presentato nel corso delle registrazioni video-EEG comportamenti di autoinduzione.

RISULTATI

I pazienti con diagnosi di EMA che hanno presentato autoinduzione durante la video-EEG sono 3/24 (2 femmine e 1 maschio).

Caso 1

Donna di 43 anni. Onset a 12 anni con episodi di assenza e mioclonie palpebrali, mioclonie agli arti e episodi GTCS scatenati dal risveglio, dalla privazione ipnica e dalla fotostimolazione. Fin da bambina ha attuato, inconsapevolmente, comportamenti di autostimolazione con movimenti ritmici di sfregamento delle dita sulle ciglia. Oggi, invece, tali movimenti vengono volontariamente utilizzati dalla paziente come tecnica di rilassamento in momenti di tensione psichica. La registrazione video-EEG documenta gli episodi volontari di autoinduzione che si correlano al pattern di PO e PPO diffuse.

Caso 2

Donna di 66 anni. Onset in età giovanile con assenze e mioclonie palpebrali. In età adulta

Mioclono corticale riflesso foto-indotto tardivo: 2 casi sporadici

Late onset cortical photic-induced myoclonus: two case reports

G. Candelieri, D. Cologno, B. Lecce, A.L. Cursio, L. Del Vecchio, A. Mazzeo

Neurofisiologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedali Riuniti, Foggia

SUMMARY

We report two sporadic cases of late onset cortical myoclonus induced by intermittent photic stimulation (IPS), occasionally observed during a standard EEG recording. Both patients, a man and a woman, aged 81 and 82 years respectively, showed on CT scan a moderate diffuse cortical atrophy and referred a mild loss of memory. Baseline EEG recordings were normal with only rare aspecific slow-wave abnormalities. The same photo-paroxysmal response was recorded during IPS in both patients. At all flash stimulations a symmetric driving response was observed on EEG recordings and, from 12-15 Hz flash stimulations to higher ones, both patients showed myoclonic jerks in the arms. On the EEG recording jerks corresponded to spikes and spike-waves discharges on frontal-middle regions lasting for all flash stimulations, disappearing when they stopped. Both patients did not refer personal or family history of epilepsy or any kind of photosensitivity during daily life events. To better define myoclonic events, every conventional EEG recording was analyzed by "jerk locked back-averaging" method showing the presence of "premyoclonic spike". We also recorded cortical somatosensory potentials (SEP) in the arms showing, only in one patient, amplitude waves in the N20-P25 complex. Both patients had lower scores (21 and 23) at the MMSE. In our opinion these two sporadic cases of likely cortical photic-induced myoclonus are interesting for some reasons: the late onset compared to other described cases, the lack of a clear underlying etiology and the paucity in the literature reports.

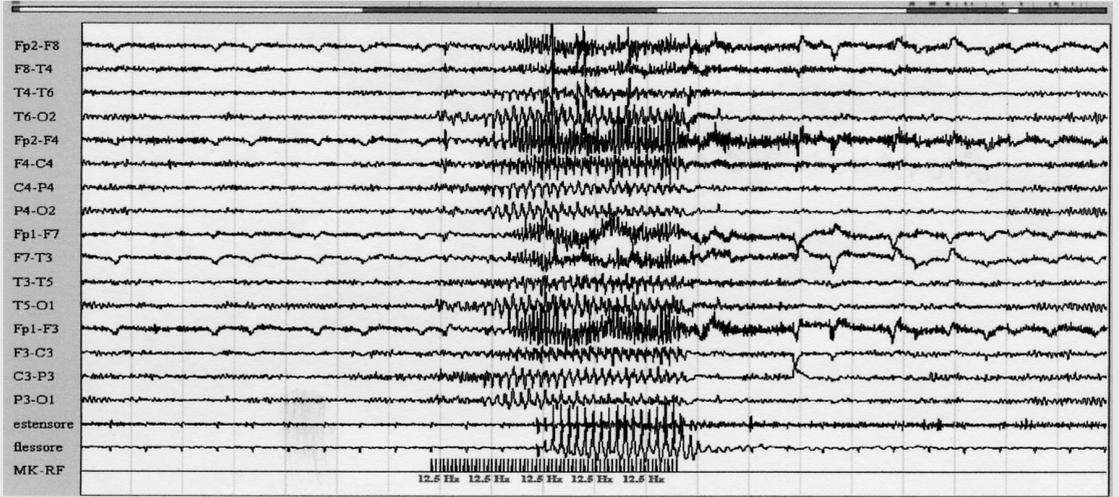
Key-words: Myoclonus, Photosensitivity, IPS

INTRODUZIONE

In una recente revisione dell'argomento (1), P. Masnou riesamina le caratteristiche della fotosensibilità e i suoi rapporti con l'epilessia. L'incidenza della fotosensibilità si situa tra 1 e 2/100.000 nella popolazione generale; essa è più elevata tra i 5 e i 15 anni, con età estreme a 2 e 71 anni. Essa ha il più delle volte un determinismo genetico ed è più frequente nelle femmine che nei maschi (60% vs 40%). La fotosensibilità si osserva nel 3-5% dei pazienti con epilessia (2) e tende a scomparire nell'età adulta. Le anomalie EEGrafiche indotte dalla SLI sono attualmente chiamate "risposte foto-parossistiche" (RFP), termine sicuramente più appropriato rispetto a quello di risposta fotoconvulsiva. La RFP corrisponde a una crisi parossistica generalizzata di punte o di punte-

onda bilaterali e sincrone, provocata dalla SLI, con aspetto ed estensione differenti da un soggetto all'altro e anche da una frequenza di stimolazione a un'altra. Proposte di classificazione delle RFP sono state fatte fin dal 1952, l'ultima risale al 2001; la maggior parte degli autori fa riferimento alla classificazione di Waltz et al. del 1992 (3), che prevede una suddivisione delle RFP in tipi da I a IV. Si considera che una RFP all'EEG in un soggetto non epilettico può significare una semplice caratteristica EEG senza traduzione clinica nella vita quotidiana, a meno che non si tratti di una risposta di tipo IV (punte o punte-onda generalizzate). Il significato clinico delle RFP riscontrate in laboratorio è variabile e l'importanza delle conseguenze delle RFP nella vita quotidiana è difficile da valutare. Se è vero che si considera che anomalie EEG alla SLI si pos-

Figura 1. Registrazione EEG-EMG di un caso.



sono riscontrare nel 2% dei soggetti sani (4), altrettanto vero è che, se la RFP persiste dopo la sospensione della SLI (postcrisi), o se questa si accompagna a mioclonie, esiste una probabilità del 90% che il soggetto sia epilettico. Le crisi visivo-indotte si possono osservare nelle epilessie generalizzate o focali, idiopatiche o sintomatiche e nelle malattie neurodegenerative (5).

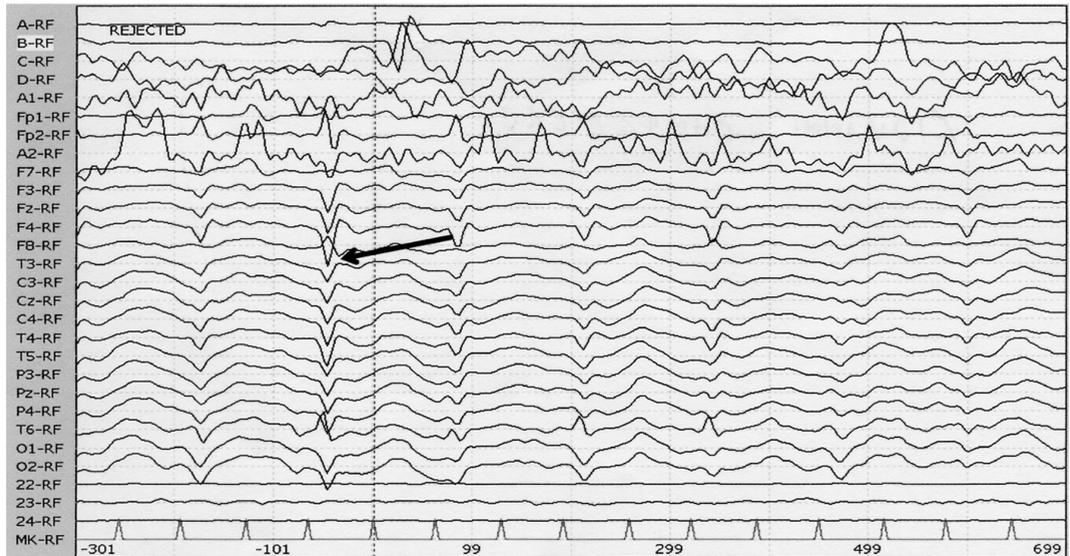
Descriviamo due casi di mioclono corticale riflesso indotto dalla stimolazione luminosa intermittente (SLI) in due pazienti di età avanzata, osservati occasionalmente presso il nostro Servizio di EEGrafia, durante l'esecuzione di EEG standard in veglia.

CASI CLINICI

Si tratta di un uomo ed una donna, di 81 e 82 anni rispettivamente, che eseguivano l'esame nell'ambito di approfondimenti diagnostici per iniziali disturbi di memoria; entrambi avevano una storia di cardiopatia ipertensiva e presentavano un quadro di atrofia cerebrale diffusa alla TC cerebrale. I tracciati EEG di base non mostravano alterazioni di rilievo se non rare anomalie lente aspecifiche. Durante la SLI in entrambi i pazienti, si osservava trascinamento per tutte le frequenze di flashes sommini-

strate e, a partire dalle frequenze di stimolazione medio-alte (12-15 Hz), comparivano mioclonie agli arti superiori (con prevalenza a sinistra), che proseguivano alle frequenze superiori; i pazienti lamentavano malessere e chiedevano di interrompere la SLI; sul tracciato si rilevava la comparsa di sequenze di punte e punte-onda a prevalenza sulle regioni fronto-centrali che perduravano per tutta la durata dello stimolo luminoso (tipo IV di Waltz). Dal colloquio clinico non sono emersi altri episodi analoghi spontanei né dopo stimolazione, né altra sintomatologia epilettica o familiarità per epilessia. Sono state effettuate due registrazioni poligrafiche EEG/EMG (Fig. 1) in giorni differenti (canale EMG per i muscoli estensore breve delle dita e flessore ulnare del carpo di un arto). Per studiare meglio le caratteristiche del fenomeno mioclonico osservato, abbiamo analizzato i tracciati EEG con la metodica del "jerk locked back averaging-JLBA", abbiamo invitato i pazienti a sottoporsi ad MMSE, potenziali evocati somatosensoriali (SEP) agli arti superiori e potenziali evocati visivi (VEP). In entrambi i pazienti, si evidenziava all'analisi del tracciato EEG con JLBA la presenza dell'onda premioclonica (Fig. 2); ai SEP degli arti superiori, in un caso, si osservava incremento dell'ampiezza del complesso N20-P25; ai VEP, nei due casi, risultavano

Figura 2. JLBA di un caso.



incrementati in latenza e durata i complessi P2-N2 con stimolo flash. Il punteggio del MMSE indicava per entrambi lieve decadimento cognitivo (21 e 23).

CONCLUSIONI

Senza avventurarci in una discussione circa l'eventuale significato, epilettico o meno, delle manifestazioni clinico-EEGrafiche, possiamo concludere che i due casi descritti di mioclono corticale riflesso foto-sensibile in soggetti di età avanzata, senza una chiara patologia di natura epilettica o degenerativa sottostante, rendono la nostra osservazione particolarmente interessante, soprattutto alla luce dei pochi riscontri sull'argomento in letteratura e della bassa prevalenza del fenomeno della fotosensibilità in età avanzata. La casualità dell'osservazione sottolinea, inoltre, la necessità di porre maggiore attenzione al fenomeno della fotosensibilità durante l'esecuzione di un EEG routinario anche in assenza di una storia di epilessia.

BIBLIOGRAFIA

1. Masnou P. *Epilessia e fotosensibilità*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologia, 17-044-D-10, 2008
2. Verrotti A. et al. *Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment*. Eur J Neurol, 12:828-841, 2005
3. Waltz S, Christen HJ, Doose H. *The different patterns of the photoparoxysmal response - a genetic study*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 83:138-145, 1992
4. So EL, Ruggles Kh, Ahmann Pa, Olson KA. *Prognosis of photoparoxysmal response in non epileptic patients*. Neurology, 43:1719-1722, 1993
5. Guerrini R, Genton P. *Epileptic syndromes and visually induced seizures*. Epilepsia, 45(Suppl. 1): 14-18, 2004

Un caso di epilessia associata a meningioma e stenosi della carotide interna, controllata dopo decompressione chirurgica

Improved epilepsy after surgical decompression of the internal carotid artery in a patient with sphenoclinoidal meningioma

A.T. Lazzaro*, P. Missori°, F.M. Polli°, F. Pietrocarlo§, A. Bellini*

*U.O.C. Neurologia P.O. "S.M. Goretti" Latina; °U.O. Neurotraumatologia, "S.M. Goretti" Latina, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; §Continuità assistenziale ASL, Latina

SUMMARY

A 65 year-old woman with skull base meningioma involving the sellar region, the left optic foramen and chiasm, the cavernous sinus and the left superior orbital fissure, was affected by partial seizures. After surgical decompression of the left internal carotid artery in the paraclinoidal tract, clinical and EEG signs of epilepsy improved.

Key-words: Meningioma, Surgical decompression, Temporal lobe, Seizures

INTRODUZIONE

La profilassi delle crisi epilettiche negli interventi neurochirurgici è argomento complesso e dibattuto. Presso L'U.O. di Neurotraumatologia dell'Ospedale "Santa Maria Goretti" di Latina, è in atto un protocollo che prevede una valutazione neurologica ed un EEG finalizzati alla ricerca di eventuali crisi epilettiche. In tali casi si inizia una terapia con AED, prima della procedura chirurgica.

CASO CLINICO

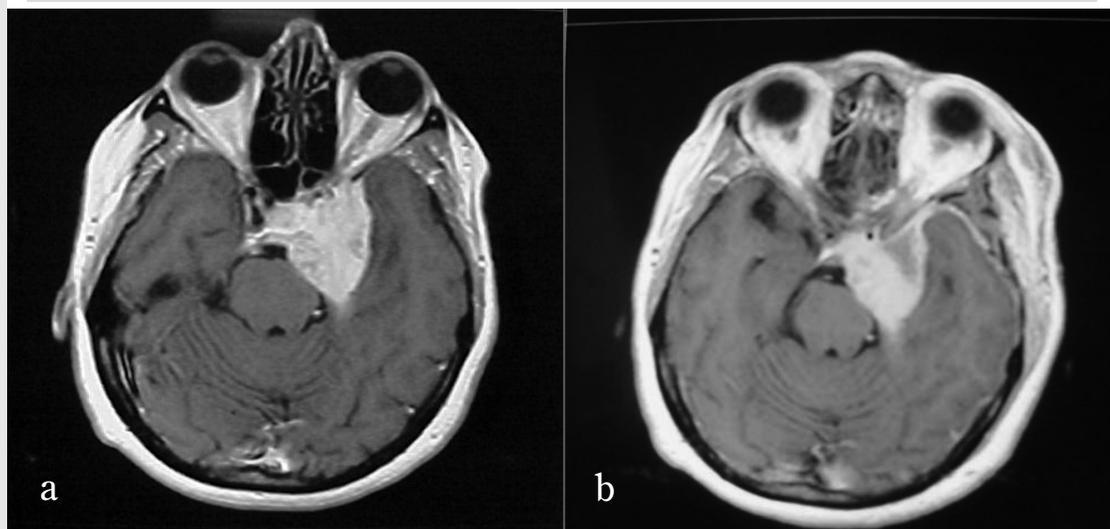
Nell'ambito del protocollo precedentemente descritto, abbiamo studiato A.F. una donna di 65 anni con familiarità e anamnesi patologica remota positive per ipertensione arteriosa, che presentava da circa 20 anni riduzione del visus associata a ptosi palpebrale nell'occhio sinistro e diplopia orizzontale da oltre dieci anni. In seguito alla comparsa di proptosi sinistra,

e eseguiva una RM encefalo (25/08/07) che mostrava: una voluminosa area ipointensa in T1 e iperintensa in T2, con netto enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto, coinvolgente la regione sellare e chiasmatica e il seno cavernoso di sinistra, la regione sfenoideale e temporale profonda omolaterale con estensione anteriore e coinvolgimento dell'apice orbitario (Fig. 1a). La paziente veniva pertanto ricoverata nel reparto di Neurotraumatologia dell'Ospedale "S.M. Goretti" di Latina per essere sottoposta a intervento neurochirurgico.

IL 28/11/07 effettuava una visita neurologica ed EEG. All'esame neurologico risultavano: esoftalmo in OS e paresi del III IV e VI n.c. di sinistra. Dal colloquio non emergeva alcun episodio critico; l'EEG evidenziava anomalie irritative in sede temporale sinistra.

Veniva prescritta OXC 300 mg due volte al giorno. Due giorni dopo si procedeva all'intervento neurochirurgico, durante il quale si procedeva a resezione parziale della massa liberando la

Figura 1. La neoformazione prima (a) e dopo (b) la parziale rimozione e la decompressione dell'arteria carotide interna e del tratto M1 dell'arteria cerebrale media.



carotide interna sinistra e il tratto M1 dell'arteria cerebrale media di sinistra (1), compresse e dislocate dal meningioma (Fig. 1b).

RISULTATI

Alla quarta settimana veniva eseguito un controllo ambulatoriale neurochirurgico, e il 7/01/08, controllo neurologico con esame EEG, che evidenziava riduzione delle anomalie specifiche in sede temporale sinistra. All'esame obiettivo, rimaneva invariata la paresi dei nervi cranici, ma la paziente affermava di non avere più i "vuoti di memoria" da circa 20 anni, dapprima in maniera sporadica e poi con maggior frequenza. La figlia della paziente, confermava gli eventi e precisava che durante i "vuoti di memoria" la paziente appariva come "intontita", non era in grado di rispondere né di interagire e appariva "come persa" a chi la osservava.

Dopo l'intervento tali disturbi sono scomparsi, tranne la diplopia orizzontale. La venlafaxina è stata ridotta a 37,5 mg/die; la terapia antiepilettica è rimasta invariata.

CONCLUSIONI

Le crisi comiziali non erano emerse dall'anamnesi in quanto già presenti da molti anni e ritenute avulse dalla patologia in questione.

Non ci sono dubbi sulla diagnosi di crisi epilettiche, di tipo parziale, con sintomatologia psichica. Queste solitamente vengono mal descritte dai pazienti e dai loro familiari e spesso misconosciute o interpretate erroneamente come TIA o come disturbi della memoria da parte dei medici stessi. La diagnosi di epilessia (2) e il relativo trattamento farmacologico (3) incontrano spesso notevoli resistenze in questi casi che non corrispondono allo stereotipo delle crisi di grande male. La sintomatologia critica di cui soffriva la paziente è regredita dopo resezione parziale del meningioma.

Restano aperti i seguenti interrogativi sui meccanismi patogenetici delle crisi (erano dovute all'azione irritativa esercitata dal meningioma o alla stenosi carotidea che la neoplasia determinava?) e sul ruolo della profilassi con AED (profilassi o trattamento di crisi misconosciute?).

BIBLIOGRAFIA

1. Duncan R. *Epilepsy, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate*. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 4(2):105-121, 1992
2. Beghi E. *Efficacy and tollerabilità of the new antiepileptic drugs II: comparisons of two recent Guidelines*. *Lancet Neurol*, 3:618-621, 2004
3. Hildebrand J. *Management of epileptic seizures*. *Curr Opin Oncol*, 16(4):314-317, 2004

Crisi epilettiche e correlato EEG nella fase acuta dello stroke

Seizures and EEG patterns in the acute stroke phase

S. Dispenza*, A. Correnti*, S. Pro*, A. Nardella*, P. Pulitano*, D. Toni*, O. Mecarelli*

*Neurofisiopatologia, Dipartimento Scienze Neurologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; *UTN, Azienda Policlinico "Umberto I", Università degli Studi "La Sapienza", Roma

SUMMARY

Aim of this study was to analyze the patterns of EEG performed within 24 hours after stroke onset, and to correlate them with the occurrence of early epileptic seizures and SE, and with risk factors, stroke subtypes and short term outcome. Our data confirm that in acute stroke phase early epileptic seizures is relatively rare and when present are represented by status epilepticus; the better described pattern are Periodic Lateralized Epileptiform Discharges (PLEDs) that is probably underestimated. Therefore an early continuous or serial EEG monitoring is necessary to study this transient abnormality even as indicator of prognosis.

Key-words: Epilepsy, Stroke, EEG, PLEDs

INTRODUZIONE

La frequenza delle crisi epilettiche post-stroke varia secondi i dati della letteratura dal 2 al 33% e la maggior parte si manifestano nelle prime 24 ore (1).

Lo stroke è considerato la causa di più del 20% dei casi di stato epilettico (SE) negli adulti; in particolare più di un quarto delle crisi epilettiche precoci post stroke sono rappresentate da uno SE (2).

L'EEG standard mostra spesso un pattern a tipo PLEDs, la cui fisiopatogenesi sembra basarsi sia sulle alterazioni anatomiche e biochimiche locali che su alterazioni metaboliche sistemiche (3).

Nel nostro studio prospettico abbiamo valutato i pattern EEG registrati nelle prime 24 ore dall'esordio dello stroke in pazienti afferenti all'Unità di Terapia Neurovascolare (UTN) del Policlinico "Umberto I", correlandoli con l'eventuale sviluppo di crisi epilettiche precoci, con i fattori di rischio, con il tipo di stroke e con l'esito a breve termine.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 232 pazienti cerebrovascolari acuti non-selezionati (età media 71 ± 12 anni, 125 donne e 107 uomini) analizzandone i dati anamnestici, la condizione neurologica all'ingresso (NIH), le neuroimmagini e l'EEG poligrafico effettuato al massimo entro 24 ore. Tali registrazioni hanno avuto tutte una durata di almeno 1 ora e le eventuali manifestazioni cliniche di tipo critico (entro 7 giorni) sono state monitorizzate anche con una video-EEG.

RISULTATI

Globalmente il 6,5% dei pazienti (n. 15) ha presentato crisi epilettiche precoci (entro 24 ore); 5 di questi hanno manifestato crisi epilettiche isolate, i restanti 10 uno SE (4%), di cui uno non convulsivo.

All'analisi multivariata solo la localizzazione corticale è risultata significativamente correlata allo sviluppo di crisi precoci ($p < 0,05$) (Tab. 1). L'EEG ha mostrato rallentamenti diffusi o

Figura 1. A: Esempio di PLEDs "intercritico"; B: Esempio di PLEDs "critico".

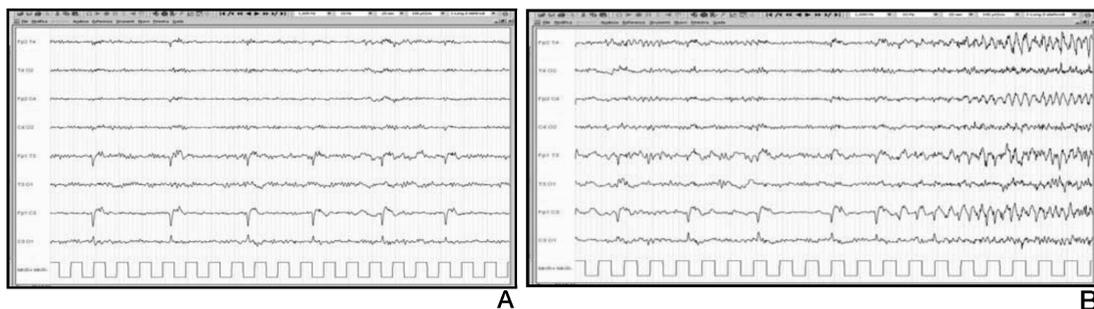


Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con e senza crisi precoci.

Pazienti con e senza crisi precoci	Seizures N = 15 pz (%)	No seizures N = 217 pz (%)	P-value
Età (anni ± DS)	75,8 ± 9,2	70,2 ± 12,6	0,111
Genere			0,174
Femmine/Maschi	(71,4%) / (28,6%)	(52,8%) / (47,2%)	
Fattori di rischio			
Ipertensione	(78,6%)	(69,3%)	0,462
Diabete mellito	(28,6%)	(21,6%)	0,539
Atrial fibrillation	(7,1%)	(21,1%)	0,311
Dislipidemia	(14,3%)	(23%)	0,311
Previous stroke	(7,1%)	(22%)	0,066
Previous TIA	(42,9%)	(21,6%)	0,367
Coronary hearth disease	(0%)	(5,5%)	0,763
Fumo	(14,3%)	(33%)	0,236
Alcool	(0%)	(6,4%)	0,328
Subtype of ictus			0,659
Ischemic stroke	(71,4%)	(76,6%)	
Hemorrhagic stroke	(28,6%)	(23,4%)	
Infarct location			0,024*
Corticale	(71,4%)	(48,8%)	
Subcorticale	(0%)	(36%)	
Cortico-subcorticale	(28,6%)	(15,2%)	
NIHSS	9,1 ± 5,71	9,27 ± 5,17	0,890
Outcome			0,244
Mortalità	(7,1%)	(19%)	

focali nell'84%, anomalie epilettiche sporadiche nel 10%, PLEDs nel 6% (Fig. 1). Nei pazienti con PLEDs si è associato SE nel 71%, nella quasi totalità dei casi convulsivo; nel restante 29% le PLEDs erano o infracliniche o associate a crisi epilettiche sporadiche.

CONCLUSIONI

I nostri dati dimostrano come l'EEG sia importante in fase precoce post-stroke, anche per individuare pattern caratteristici come i PLEDs, che possono associarsi o meno ad una

sintomatologia epilettica e sono descritti come precoci e transitori.

Inoltre, il nostro studio conferma come la sintomatologia epilettica, pur non essendo molto frequente, è nella maggioranza dei casi rappresentata da uno SE, anche di tipo non convulsivo.

Per una migliore caratterizzazione del quadro EEG (utile anche a fini prognostici) e correlazione con la sintomatologia clinica è auspicabile un monitoraggio EEG precoce e continuo o registrazioni seriate a breve intervallo.

BIBLIOGRAFIA

1. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, et al. *Incidence of seizures in the acute phase of stroke: A population-based study.* *Epilepsia* 30:1-8, 2008
2. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. *Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke.* *Neurology*, 57:200-206, 2001
3. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH, et al. *Periodic Lateralized Epileptiform Discharges-A critical review.* *J Clin Neurophysiol*, 13(6):519-530, 1996

Studio osservazionale a lungo termine sulla incidenza delle crisi epilettiche e dell'epilessia in pazienti con ictus cerebrale. Risultati preliminari

Incidence of epilepsy and epileptic seizures after stroke: an observational study

M. Notariello, E. Biancardi, R. Goffredo, S. Zoccolella, N. Vanacore*, M. Trivisano, G. Rinaldi, L.M. Specchio

Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, AOU Ospedali Riuniti, Foggia; *Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

We performed an observational study to evaluate the incidence of epileptic seizures and epilepsy after stroke and to identify potential risk factors. Among 1143 patients (884 ischemic strokes, 259 cerebral haemorrhages), 80 (7%) developed acute symptomatic seizures. In the 92.5% (n = 74) epileptic seizure occurred within one week from stroke. Analysis of data revealed that a cortical site of the stroke and the severity of clinical feature were associated with post-stroke epilepsy and that the occurrence of seizures after stroke is a negative prognostic factor. Our data confirmed that metabolic changes occurring after stroke are important determinants of symptomatic epileptic seizures.

Key-words: Stroke, Epileptic seizures, Epilepsy

INTRODUZIONE

Gli studi epidemiologici sulla relazione tra epilessia e ictus mostrano risultati non uniformi: l'incidenza di crisi precoci (< 2 settimane) e tardive post-ictus è rispettivamente del 2-16% e del 3-10% (1, 2). Scopi dello studio sono:

1. valutare la comparsa di crisi epilettiche in una coorte di pazienti con ictus;
2. individuare potenziali fattori di rischio di crisi epilettiche ed epilessia post-ictus.

tati su una scheda costituita dai: dati generali e clinici relativi all'ictus; dati sulle crisi; follow-up telefonico.

Per l'analisi univariata sono stati utilizzati il test *t* di Student ed il test di Mann-Whitney (per le variabili continue) ed il test chi-quadro (per le variabili categoriche). Per studiare l'associazione tra crisi e variabili cliniche sono state eseguite regressioni logistiche semplici e multiple, con la stima dell'odds ratio (OR) e degli intervalli di confidenza (IC) al 95%.

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio retrospettivo su pazienti ricoverati per ictus negli anni 2003-2005 presso l'AOU "Ospedali Riuniti" di Foggia, individuati mediante consultazione dell'archivio generale selezionando i codici DRG di diagnosi di ictus (430-434). I dati sono stati ripor-

RISULTATI

Sono stati selezionati 1917 casi. Sono stati esclusi 764 pazienti che non presentavano diagnosi di ictus e 10 pazienti con precedente diagnosi di epilessia. Sono stati inclusi nello studio 1143 casi (578 maschi) di ictus con un'età media di 73.2 anni (+SD 12.9, range 15-99).

Tabella 1. Analisi multivariata dei fattori di rischio per crisi post-ictus.

Variabile	OR	IC 95%		p
		Inferiore	Superiore	
Sesso (maschile)	0.97	0.55	1.69	0.9
Età	1.01	0.98	1.03	0.3
Sede corticale	2.99	1.5	5.9	0.001
Gravità quadro clinico (coma)	2.61	1.47	4.64	0.001
Precedente ictus	1.84	0.96	3.54	0.06

L'ictus era ischemico in 884 (77.3%) casi. La sede dell'evento cerebrovascolare era la corteccia cerebrale in 300 (26.2%) casi, le strutture sottocorticali in 213 (18.6%).

Crisi epilettiche post-ictus si sono verificate in 80 casi (7%), in 56 (70%) si trattava di ictus ischemico. In 74 (92.5%) casi le crisi si sono manifestate nei primi 7 giorni dall'esordio dell'ictus. Di questi, in 28 casi (37.8%) la crisi epilettica è stata la manifestazione clinica iniziale dell'ictus.

I pazienti con crisi post-ictus presentavano un'età più avanzata (75.5 ± 12.3 vs 73 ± 12.9 ; $p = 0.1$), una maggiore gravità del quadro clinico [stato di coma: 32/80 (40%) vs 217/1063 (20%); chi quadro: 15.6; $p < 0.00001$], una prognosi infausta [decesso: 20/80 (25%) vs 120/1063 (11%); chi quadro: 11.8; $p < 0.0006$], più frequente storia di ictus pregressi [19/80 (24%) vs 143/1063 (14%); chi quadro: 5.7; $p = 0.01$].

L'analisi univariata ha rivelato una significativa associazione tra lo sviluppo di crisi epilettiche e una storia di precedenti ictus (OR 2.0; IC 95%: 1.16-3.45; $p = 0.01$), una localizzazione corticale della lesione (OR 3.5; IC 95%: 1.85-6.67; $p = 0.0001$) e uno stato di coma (OR 2.6; IC 95%: 1.62-4.16; $p < 0.0001$). All'analisi multivariata (Tab. 1) persisteva significativa la correlazione con la sede corticale della lesione e la gravità del quadro clinico. Ai limiti della significatività l'associazione con la storia di precedenti ictus.

coci post-ictus in linea con So et al. (1). La comparsa di crisi epilettiche è stata massima nei primi 7 giorni dall'ictus, confermando l'ipotesi che siano le alterazioni metaboliche acute successive all'ischemia a determinare l'insorgenza di crisi epilettiche ed inoltre sembra rappresentare un fattore prognostico negativo.

BIBLIOGRAFIA

1. So EL, Annegers JF, Hauser WA, et al. *Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction*. *Neurology*, 46:350-355, 1996
2. Camilo O, Glodstein LB. *Seizures and epilepsy after ischemic stroke*. *Stroke*, 35:1769-1775, 2004

CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio, pur se preliminari, riportano un'incidenza di crisi epilettiche pre-

Trial randomizzato in aperto di 35 soggetti con crisi epilettiche secondarie ad ictus cerebrale trattati con levetiracetam o carbamazepina a rilascio controllato

Randomised open trial of 35 subjects with epileptic seizures after stroke, treated with levetiracetam or carbamazepine CR

L. Capone, L. Carrieri, G. Centrone, G. Olivieri, G. Ragno, M. Roca, V. Covelli

Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Bari

SUMMARY

Up to 33% of patients experience seizures since stroke onset. In patients older than 35 years seizures after stroke are the most common cause of epilepsy. In this study 35 elderly patients with concomitant diseases and several therapies have been randomized to treatment with levetiracetam (LEV) or carbamazepine (CBZ-CR) after post-stroke seizures. The two drugs had similar efficacy, but patients' comorbidity and polytherapy have been managed more easily with LEV than with CBZ-CR.

Key-words: Levetiracetam, Stroke seizures, Elderly, Comorbidity

INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale è la causa più comune di crisi epilettiche in pazienti adulti con più di 35 anni d'età e fino al 33% dei soggetti con stroke presenta almeno una crisi epilettica. Vi è un picco iniziale di crisi che si verifica entro 15 giorni, le cosiddette "crisi precoci" e un secondo picco entro 1-2 anni, chiamate "crisi tardive" (1).

I pazienti con ictus cerebrale sono generalmente anziani con comorbilità epatica, renale, diabetica e cardiovascolare. Si tratta di individui politrattati e quindi a rischio di interazioni farmacologiche.

Levetiracetam (LEV) si presenta come farmaco ideale per il trattamento a lungo termine di questa popolazione epilettica visto il suo buon profilo di efficacia e tollerabilità e le sue caratteristiche farmacocinetiche (2).

Nessun farmaco viceversa ha dimostrato un'efficacia superiore alla carbamazepina in pazienti con crisi parziali o generalizzate con chiara origine focale; la carbamazepina a rila-

scio controllato (CBZ-CR) sembra essere meglio tollerata (3,4).

OBIETTIVO

Valutare la tollerabilità del LEV (1000-3000 mg/die) versus CBZ-CR (400-1200 mg/die), in una popolazione di pazienti epilettici non facilmente gestibili nella pratica clinica quotidiana.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 35 soggetti (età media 70,2 anni, range 43-90 anni, 17 maschi - 18 femmine), affetti da epilessia vascolare afferenti alla nostra struttura nel corso del 2007. Criteri di inclusione: comparsa di "crisi precoci" e/o "crisi tardive" a seguito di un ictus ischemico o emorragico, severità dello stroke valutata tramite la scala NIHSS. I pazienti ammessi sono stati randomizzati a LEV (18) o a CBZ-CR (17).

Tabella 1. Eventi avversi nel tempo del LEV nei pazienti con crisi epilettiche secondarie ad ictus cerebrale.

Codice	Dose finale complessiva LEV (mg/die)	Motivazione eventuale drop-out	Effetti collaterali terapia	Intensità Lieve (1) Moderata (2) Grave (3)	Durata Transitoria (1) Presente ridotto (2) Persistente (3)	Provvedimenti drop-out (1) Riduzione dosaggio (2) niente (3)
1	2000		Cefalea, sonnolenza	1-1	1-1	3
2	2500		Nessuno			
3	2000		Nessuno			
4	3000		Affaticamento	1	3	3
5	2000		Cefalea, affaticamento	1-2	1-1	3
6	2000		Nessuno			
7	1500	Decesso (1)	Nessuno			Decesso*
8	3000		Nessuno			
9	2000		Affaticamento	2	1	3
10	3000		Nessuno			
11	1000		Nessuno			
12	1000		Irritabilità	2	1	3
13		Effetti collaterali	Sonnolenza	3	3	1**
14	1500		Insonnia	1	3	3
15	2000		Ansia	2	3	3***
16	2000		Nessuno			
17		Effetti collaterali	Diarrea	3	3	1****
18	1000		Nessuno			
1968,75 Media			50% eventi avversi			11,76% Drop-out

*Decesso dopo un paio di mesi dall'ictus cerebrale. **Marcata sonnolenza e non controllo delle crisi. Switch LEV FT.

Aggiunto ansiolitico. *Eseguita terapia con LEV per 10 giorni. La diarrea è scomparsa dopo l'inizio della terapia con FT.

Tredici soggetti trattati con LEV presentavano crisi tardive e 5 crisi precoci; dei casi trattati con CBZ-CR, 11 presentavano crisi tardive e 6 crisi precoci. Tutti i pazienti sono stati visitati, hanno eseguito esami ematochimici di controllo e dosaggio della CBZ nel sangue, le relative visite specialistiche per le comorbidità,

esami neuroradiologici ed EEG con un follow-up compreso fra sei mesi e due anni.

Il dosaggio medio di LEV è stato 1968,75 mg (range 1000-3000), di CBZ-CR è 776,47 mg (range 400-1200).

Tabella 2. Eventi avversi nel tempo del CBZ-CR nei pazienti con crisi epilettiche secondarie ad ictus cerebrale.

Codice	Dose finale complessiva CBZ-CR (mg/die)	Motivazione eventuale drop-out	Effetti collaterali terapia	Intensità Lieve (1) Moderata (2) Grave (3)	Durata Transitoria (1) Presente ridotto (2) Persistente (3)	Provvedimenti Drop-out (1) Riduzione dosaggio (2) Niente (3)
1	1000		Astenia, affaticamento, capogiri, sonnolenza	2-3-23	1-3-1-3	2*
2	800		Astenia, capogiri, cefalea	2-2-1	1-1-1	3
3	1000		Affaticamento, capogiri, nervosismo, sonnolenza, aumento peso	3-1-2-3-1	2-1-2-1-3	2**
4	800	Effetti collaterali	Affaticamento, depressione mentale, sonnolenza	2-1-2	1-1-3	1***
5	600		Nessuno			
6	1200		Astenia, affaticamento, sonnolenza	2-3-2	1-1-2	3
7	600		Astenia, affaticamento, dolori articolari	2-3-3	1-1-2	3
8	800		Cefalea, sonnolenza	2-2	1-1	3
9	600		Nessuno			
10	1000		Astenia, nausea, dolori articolari	3-2-1	2-1-1	3
11	800		Sonnolenza	2	2	3
12	600		Nessuno			
13	1000		Nessuno			
14	800		Astenia e sonnolenza	2-2	1-1	3
15	400		Nessuno			
16	400		Nessuno			
17	800	Effetti collaterali	Astenia, atassia, nistagmo, sonnolenza, vertigini	3-3-3-3-3	3-3-3-3-3	1****
776,47 Media			64,70% eventi avversi			11,11% Drop-out

*Per il persistere di eventi avversi e il non completo controllo delle crisi, si pensa di cambiare terapia. **Persistono eventi avversi e crisi: il dosaggio di CBZ-CR, nel tempo, è stato ora diminuito ora aumentato. ***Switch CBZ-CR OXB per non controllo crisi, sonnolenza e interazioni farmacologiche dopo 18 mesi. ****Switch CBZ-CR fenitoina 100+100 in ottobre. In seguito non sono state più segnalate crisi.

RISULTATI

LEV: 13/17 soggetti (76,47%) risultavano liberi da crisi, 1 soggetto è uscito dallo studio per decesso dovuto alla gravità dell'ictus; 2 pazienti hanno sospeso la terapia per eventi avversi (1 per diarrea e 1 per sonnolenza) (Tab. 1).

CBZ-CR: 13/17 (76,47%) risultavano liberi da crisi, 2 pazienti hanno sospeso la terapia per mancato controllo delle crisi e interazioni con altri farmaci. In qualche caso, per limitare gli effetti collaterali, si è ridotta la dose di CBZ-CR con aumento delle crisi. Ciò è correlabile alle malattie concomitanti e le svariate categorie di farmaci assunti da tali pazienti (CBZ è un forte induttore enzimatico, metabolizzato dal fegato) (Tab. 2).

Nel complesso il 50% (8/16) dei trattati con LEV ha presentato effetti collaterali versus il 64,7% (12/17) dei trattati con CBZ-CR (Tab. 1 e 2).

Nella fase di reclutamento del campione, in 4 casi si era effettuato switch tra altri AED e LEV, per non controllo delle crisi e/o gravi effetti collaterali, con successo, a conferma dell'efficacia e la sicurezza del LEV.

CONCLUSIONI

Nell'analisi LEV e CBZ-CR hanno dimostrato efficacia simile, come in un recente studio (4), ad un dosaggio relativamente basso.

Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato minori problemi pratici, in termini di tollerabilità e gestione delle comorbidità e delle relative interazioni farmacologiche, nel braccio LEV; inoltre nel nostro studio è stato necessario sottoporre i pazienti trattati con CBZ-CR a dosaggi ematici per controllare le inevitabili interazioni con i farmaci assunti per le patologie concomitanti da cui erano affetti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hauser, *Epilepsia*, 34(3):453-468, 1993
2. Patsalos. *Pharmacology & Therapeutics* 85:77-85, 2000
3. Nieto-Barrera, et al. *Epilepsy Research* 46:145-155, 2001
4. Brodie. *Neurology*, 68:402-408, 2007

Epilessia parziale continua come manifestazione clinica d'esordio di stenosi carotidea

Epilepsia partialis continua as initial clinical manifestation of carotid stenosis

R. Rossi

U.O. Neurologia, Ospedale San Francesco, Nuoro

SUMMARY

I report the case of a 79 year old man with asymptomatic stenosis of the right internal carotid artery, who presented with continuous myoclonic jerks of the upper left limb as clinical manifestation of epilepsia partialis continua (EPC). MRI showed a small area of parenchymal damage in the upper right motor cortex. The carotid stenosis may have provoked EPC through a mechanism of hypoperfusion in a watershed territory of the rolandic region.

Key-words: Epilepsia partialis continua, Carotid stenosis, Limb-shaking TIA

INTRODUZIONE

L'epilessia parziale continua (EPC) rappresenta una particolare forma di epilessia focale della regione rolandica, caratterizzata clinicamente da contrazioni muscolari ritmiche continue, che interessano in modo più o meno esteso un arto o un emilato corporeo (1). L'eziologia della EPC è riconducibile a numerosi tipi di lesione della corteccia motoria, comprese quelle di natura ischemica. Tuttavia, in soggetti portatori di stenosi dell'arteria carotide interna sono possibili delle manifestazioni motorie ripetitive non epilettiche a carico di un arto o di un emilato, inquadrate in letteratura come "Limb-shaking TIAs", che possono simulare clinicamente delle crisi parziali motorie (2, 3). Viene esaminata nell'ambito di un caso clinico la possibile relazione patogenetica fra la EPC e la stenosi carotidea, considerando gli aspetti della diagnosi differenziale dei "Limb-shaking TIAs".

CASO CLINICO

Un uomo di 79 anni, affetto da ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo II, giunge in

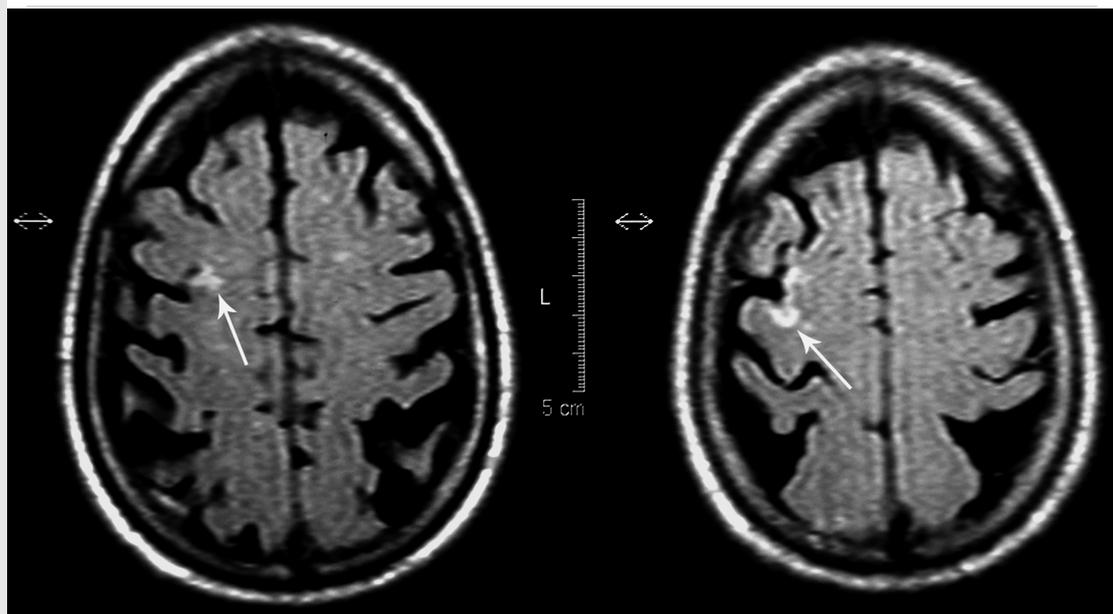
ospedale in seguito all'insorgenza a riposo di movimenti involontari ritmici, simili ad un tremore, inizialmente della durata di circa 4 ore, a livello dell'arto superiore sinistro.

All'ingresso in ospedale l'obiettività neurologica è caratterizzata da una paralisi ipotonica dell'arto superiore sinistro. Durante la degenza si osserva la ricomparsa a riposo dei movimenti involontari, sotto forma di contrazioni muscolari parcellari di tipo clonico a carico dell'avambraccio e della mano sinistra, della durata di alcune ore, con cessazione spontanea e prolungata paralisi residua della mano.

Gli esami ematochimici non evidenziano alterazioni di rilievo. Un EEG eseguito in assenza delle contrazioni muscolari evidenzia delle lunghe scariche di attività rapida e theta (apparentemente subcliniche) in sede centrale. La TC cerebrale non presenta alterazioni focali, mentre la RM encefalica mostra nelle sequenze T2-pesate un'area corticale di iperintensità di segnale nella regione rolandica destra, senza presa di contrasto paramagnetico (Fig. 1).

Il paziente viene dimesso con terapia a base di CBZ 600 mg/die, a distanza di alcuni giorni dalla cessazione dei movimenti involontari,

Figura 1. RM encefalo FLAIR: area di iperintensità di segnale della corteccia motoria destra.



dopo il recupero quasi completo della motricità della mano sinistra.

Dopo un periodo asintomatico di circa 4 mesi, il paziente presenta nuovamente in condizioni di riposo delle contrazioni muscolari a carico delle ultime dita della mano sinistra, con associata paralisi globale della mano. Le contrazioni muscolari, inizialmente intermittenti e successivamente continue, persistono per 8 giorni, prima di attenuarsi con gradualità e scomparire in modo apparentemente spontaneo. L'infusione endovenosa di Diazepam, PHT e VPA è risultata inefficace. Durante la fase d'esordio viene inoltre osservata una crisi parziale motoria, caratterizzata da irrigidimento tonico e contrazioni cloniche delle dita della mano sinistra. Una registrazione poligrafica non evidenzia anomalie epilettiformi correlabili temporalmente con le contrazioni muscolari. La RM encefalica conferma la presenza in T2 di un'area di iperintensità di segnale, di maggiore estensione rispetto al precedente controllo, in sede rolandica destra, a livello dell'area corticale di rappresentazione della mano ed una tenue presa di contrasto paramagnetico nella stessa sede. Un esame ecodoppler dei vasi epiaortici evidenzia una placca ateromascia disomogenea

a carico dell'arteria carotide interna destra, con stenosi dell'85% del lume del vaso.

Dopo il completo recupero della motricità della mano, il paziente viene sottoposto con successo ad endoarteriectomia carotidea, rimanendo libero da disturbi neurologici a 6 mesi dall'intervento.

DISCUSSIONE

Nonostante la mancata evidenza di un correlato EEG dei movimenti involontari, i dati clinico-strumentali del caso appaiono indicativi di una EPC. L'osservazione di contrazioni muscolari ritmiche continue a carico di un arto superiore per un periodo di 8 giorni rappresenta il dato clinico principale a supporto della diagnosi di EPC. Inoltre, la presenza di alterazioni parenchimali a livello dell'area rolandica di rappresentazione della mano sinistra (Fig. 1) suggerisce l'origine corticale delle contrazioni muscolari.

Tuttavia, il riscontro di una stenosi carotidea controlaterale al disturbo motorio richiede di considerare in diagnosi differenziale una manifestazione atipica di ischemia cerebrale.

Infatti, la letteratura presenta numerose segnalazioni di casi di manifestazioni motorie ripetitive non epilettiche, con interessamento di un arto o di un emilato, attribuite ad un ipoafflusso ematico a livello della corteccia motoria in pazienti portatori di steno-occlusione dell'arteria carotide comune o interna. Tali manifestazioni motorie ripetitive focali, definite "Limb-shaking TIAs", possono essere inquadrare erroneamente come crisi parziali motorie. Tuttavia, diversamente dal caso descritto, le manifestazioni motorie dei "Limb-shaking TIAs" presentano una breve durata, sono assenti a riposo e sono precipitate in modo caratteristico dall'assunzione della posizione ortostatica, dalla deambulazione e dai movimenti di iperestensione del capo che determinano una compressione dell'arteria carotide, con conseguente peggioramento del flusso ematico, mentre sono alleviate o risolte in modo altrettanto caratteristico dall'assunzione della posizione seduta o supina.

L'EEG eseguito su pazienti con "Limb-shaking TIAs" non evidenzia anomalie epilettiformi e le neuroimmagini non presentano alterazioni parenchimali focali.

Le alterazioni neuroradiologiche osservate in questo caso a livello dell'area rolandica di rappresentazione della mano sinistra (Fig. 1) consentono una precisa correlazione anatomo-clinica del disturbo motorio. Tuttavia, appare incerto se tali alterazioni rappresentino un danno cerebrale di natura ischemica o delle modificazioni parenchimali secondarie allo stato di male epilettico parziale motorio. L'assenza di deficit neurologici residui a distanza dalla cessazione delle contrazioni muscolari suggerisce la natura post-critica del deficit motorio della mano, piuttosto che un'origine cerebrovascolare ischemica.

La mancata evidenza di un correlato EEG delle contrazioni muscolari risulta descritto in un numero significativo di pazienti con EPC (4). Nel caso esaminato, l'EEG ha peraltro evidenziato delle alterazioni parossistiche a livello della regione centrale, che sembrano configurare un pattern di tipo critico, seppure apparentemente subclinico.

Il riscontro della stenosi carotide potrebbe

non costituire un reperto casuale, bensì un fattore patogenetico scatenante la EPC, attraverso un meccanismo di ipoafflusso ematico in un'area circolatoria spartiacque della regione rolandica. L'area corticale di rappresentazione della mano coincide effettivamente con una regione circolatoria di confine fra il circolo dell'arteria cerebrale media ed anteriore, territori vascolari dei vasi carotidei. Tale area spartiacque potrebbe aver subito delle particolari conseguenze emodinamiche in relazione alla stenosi carotide, con riduzione della perfusione ematica della corteccia motoria e conseguente sviluppo di un focolaio epilettogeno. Tale ipotesi patogenetica suggerisce come la presenza di una stenosi carotide possa costituire nel soggetto anziano un fattore di rischio per manifestazioni motorie focali di varia natura, sia non epilettiche (limb-shaking TIAs), che epilettiche (crisi parziali motorie, EPC).

CONCLUSIONI

Nel caso descritto la EPC ha rappresentato la manifestazione clinica d'esordio di una stenosi asintomatica dell'arteria carotide interna. E' ipotizzabile un ruolo patogenetico della stenosi carotide nella insorgenza della EPC attraverso un meccanismo di ipoafflusso ematico in un'area circolatoria spartiacque della regione rolandica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wieser HG, Epilepsia Partialis Continua, http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/cff/epilepsia_part_cont.cfm
2. Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. *Limb shaking - a carotid TIA*. Stroke, 16:444-448, 1985
3. Ali S, Khan MA, Khealani B. *Limb-shaking TIAs: case report and review of the literature*. BMC Neurol, 6:5, 2006
4. Cockerell OC, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD, Shorvon SD. *Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua. Cases ascertained in the UK*. Brain, 119:393-407, 1996

Proposta di linee guida per lo stato di male epilettico in età evolutiva

Proposed protocol for the management of status epilepticus in childhood

A. Dell'Era, G. Pustorino, A. Polito, L. Balestrucci, A. Cinquesanti*, L. Zizzo, P. Marzocco, A. Spina
S.C. N.P.I. – OO.RR., Foggia; *S.C. Anestesia Rianimazione, OO.RR., Foggia

SUMMARY

No official guidelines are available in Italy for the management of status epilepticus (SE) in childhood. On the basis of our clinical experience, we propose such a model, according to the present classification of SE.

Key-words: Status epilepticus, Child, Guidelines

INTRODUZIONE

Esistono molti regimi terapeutici per lo stato epilettico (SE) dell'adulto, nessuno ritenuto realmente soddisfacente; esiste anche una proposta di linee guida della LICE sulla terapia dello SE nell'adulto, ma nessun registro ufficiale ha mai proposto linee guida per lo SE in età evolutiva (1-3).

Sulla base della nostra esperienza negli SE (103 casi negli ultimi 5 anni) ed in accordo con il modello classificativo degli SE suggerito dalla LICE, proponiamo un modello di linee guida per lo SE in età evolutiva, evidenziando per ciascun tipo le misure generali da attuare ed il trattamento farmacologico possibile.

PAZIENTI E METODI

Negli ultimi 5 anni sono stati valutati 103 casi in età evolutiva (58 femmine, 45 maschi) di età compresa tra 4 mesi e 17 anni (età media: 6 aa 10 mesi) giunti alla nostra osservazione (S.C. di NPI e/o di anestesia e rianimazione) per l'insorgenza di un quadro di SE. Di questi, il 73% dei pazienti presentava uno SE tonico-clo-

nico generalizzato. L'analisi retrospettiva dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento intrapreso per ogni singolo paziente ci ha consentito di individuare, per ciascuna fase dello SE, un protocollo di gestione e trattamento dello stesso, che continua ad essere utilizzato presso le nostre strutture.

SE "iniziale" (primi 20'-30')

Misure generali: Dati anamnestici; E.O.G e E.O.N.; valutare e normalizzare condizione cardio-circolatoria; assicurare pervietà vie aeree e somministrare O₂; assicurare accesso venoso; prelievo per routine ematochimica; eventuale dosaggio AED e ricerca sostanze d'abuso; se consentito, somministrare glucosio e.v.; trattare l'acidosi.

Trattamento farmacologico:

- diazepam: 0.5 mg/kg e.r. od e.v. ad infusione lenta (in pazienti più piccoli è preferibile utilizzare delorazepam: 0.1 mg/kg ad infusione lenta).

Oppure: lorazepam: 9 mg/h.

Oppure: midalozam: 0.2 mg/kg (dose di mantenimento: 0.1-0.2 mg/kg/h).

Associare: desametasone 0.2 mg/kg/d ed eventualmente: glicerolo: 15-20 mg/kg/d.

In memoria del Dr. Angelo Spina

“Definito” (da 20’-30’a 60’-90’)

Misure generali: stabilire, se possibile, la causa dello SE; iniziare monitoraggio EEG (per confermare la diagnosi e verificare l’efficacia della terapia, ove possibile); monitorare e trattare le modificazioni farmacologiche della p.a.; programmare un probabile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento; correggere eventuali problemi metabolici.

Trattamento farmacologico:

- diazepam: 0.3 mg/kg e.r. od e.v. ad infusione lenta (data la breve durata d’azione, se inefficace, sono preferibili, in questa fase, farmaci a più lunga durata d’azione quali:
- fenobarbital: 3 mg/kg i.m. o
- fenitoina (da somministrare sotto stretto controllo, preferibilmente, in terapia intensiva): 15-18 mg/kg (la dose, in età evolutiva, va riportata sempre all’età ed al peso corporeo del paziente, potendo, comunque, arrivare fino a 20 mg/kg), tenendo conto che va somministrata ad una velocità inferiore a 25 mg/min, non va assolutamente diluita in soluzione glucosata, è controindicata in presenza di BAV o grave ipotensione, va infusa utilizzando un accesso venoso indipendente: in particolare è preferibile un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite, vanno monitorate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Nel caso in cui PB e PHT siano inutilizzabili o inefficaci, è possibile utilizzare
- valproato e.v.: 0.15 ml/kg in 3 minuti, poi 0.01 ml/kg/h in infusione.

“Refrattario” (oltre i 60’-90’)

In questa fase il paziente deve essere, preferibilmente, gestito e monitorato in terapia intensiva.

Trattamento farmacologico:

- sodio tiopentone: 5-7 mg/kg e.v. in 20 secondi seguiti dalla somministrazione di 50 mg ogni 2’-3’ fino al controllo delle crisi e l’ottenimento di Suppression Burst (SB) (rapportare le dosi all’età ed al p.c.: in pazienti piccoli si possono utilizzare dosi fino a 10 volte inferiori, sotto stretto con-

trollo medico); la successiva infusione continua (3-5 mg/kg/h, ma dosi progressivamente inferiori in pazienti piccoli) deve proseguire per 12-48 h mantenendo una SB; monitoraggio EEG.

- Oppure: propofol: 2-5 mg/kg in bolo, ripetibili, seguiti da infusione continua fino ad 1 mg/kg/h, per almeno 1 ora, in relazione all’età ed al peso corporeo, con monitoraggio EEG. La terapia dello SE “refrattario”, attuata, preferibilmente, in regime di T.I. va, infine, continuata almeno sino a 24 ore dall’ultima crisi con successivo ritorno in degenza normale dopo altre 24 ore di osservazione in T.I. o almeno 12 ore di non crisi, dopo la sospensione di THP o propofol e dopo la fine di qualsiasi rischio cardio-respiratorio.

CONCLUSIONI

Questo protocollo ha consentito un’efficace management dello SE in tutti i pazienti, nei vari stadi. Sulla base della positività di tali risultati, della facile e rapida applicabilità degli schemi ed in assenza di un protocollo nazionale ufficiale di L.G., riteniamo utile proporre il nostro modello, quale possibile strumento adottabile in tale evenienza clinica notoriamente difficile e, talora, drammatica da affrontare.

BIBLIOGRAFIA

1. www.lice.it. *Trattamento dello Stato Epilettico nell’adulto*, Linee guida LICE
2. De Negri M. *Neuropsichiatria dell’età evolutiva*. Piccin, 2004

Strategie terapeutiche e ruolo dell'EEG in emergenza nella gestione dello stato epilettico

Therapeutic strategies and role of emergent electroencephalography in status epilepticus management

F. Randi, A. Nardella, S. Pro, P. Pulitano, A. Zarabla, M. Falla, P. Li Voti, S. Dispenza, N. Accornero, O. Mecarelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma, Neurofisiopatologia, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

SUMMARY

Status epilepticus (SE) is a medical emergency which can lead to significant morbidity and mortality. The results of many studies shows the importance of the Emergent EEG (Em/EEG) in diagnosis and management of the SE. Aim of our study is to analyse SE therapeutic management in that patients for which a Em/EEG was required. In 56% of those patients a therapeutic management in accord with Guidelines of the Italian League Against Epilepsy was applied. Em/EEG was performed before to start an anti-epileptic therapy in 58%; in 13 of 52 patients SE diagnosis was denied nevertheless in 42% of those patients a anti epileptic drug was already begun. Our study confirm Em/EEG role in diagnosis of SE (particular in Non Convulsive SE) and its value in a correct therapeutic management.

Key-words: Status Epilepticus, Emergent EEG

INTRODUZIONE

Lo stato epilettico (SE) è una emergenza medica associata ad un'importante morbilità e mortalità. Nel 2006 la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha prodotto le Linee Guida Italiane per il trattamento dello SE nell'adulto, stabilendo la strategia terapeutica più efficace nella gestione di tale disturbo in relazione ad uno staging che prevede 3 fasi (iniziale, stabilito e refrattario) (1).

Lo SE risulta inoltre l'emergenza clinica principale per la quale è richiesto un EEG d'emergenza (Em/EEG) (2).

Scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare la gestione dei pazienti con SE per i quali era stato richiesto un Em/EEG o nei quali lo SE era stato diagnosticato dopo l'esecuzione dell'Em/EEG.

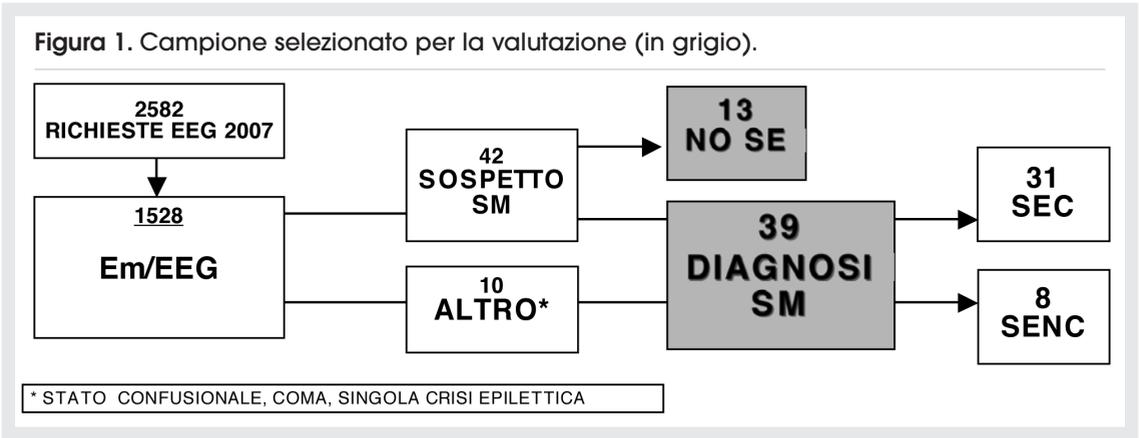
MATERIALI E METODI

Tra tutti gli Em/EEG che il nostro servizio ha effettuato nell'arco dell'anno 2007 presso i reparti del Policlinico Umberto I di Roma, 42 venivano richiesti per SE (confermato dall'EEG in 29 casi) e 10 per richieste eterogenee (stati confusionali, coma, singola crisi epilettica) che dimostravano SE misconosciuti (Fig. 1).

Tutti gli EEG venivano effettuati al letto del paziente, massimo entro 10 minuti dalla richiesta del neurologo consulente; veniva utilizzata un'apparecchiatura digitale portatile Micro-med con applicazione di 10 elettrodi (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, G1, G2) posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20. Il tracciato veniva valutato "on line" da uno specialista neurofisiopatologo e refertato immediatamente dopo la fine della registrazione.

La gestione dei pazienti veniva valutata in ter-

Figura 1. Campione selezionato per la valutazione (in grigio).



mini di: 1) diagnosi provvisoria; 2) diagnosi definitiva; 3) Rispetto delle linee Guida LICE per la gestione dello SE; 4) esecuzione dell'Em/EEG prima della terapia.

RISULTATI

Dei 39 pazienti per i quali veniva posta diagnosi finale di SE 31 risultavano essere Stati epilettici convulsivi (SEC) e 8 Stati epilettici non convulsivi (SENC); nel 56% di questi casi veniva impostato un percorso terapeutico nel rispetto delle Linee guida LICE.

In generale l'EEG veniva eseguito dopo aver iniziato una terapia AE nel 42% di tutti i casi presi in considerazione: in particolare nel 46% dei 13 pazienti per i quali la diagnosi di SE veniva smentita dopo l'esecuzione dell'EEG una terapia AE era già stata somministrata.

Una gestione terapeutica compatibile con le Linee Guida LICE si associava significativamente (t test: $p < 0,05$) all'esecuzione di un EEG prima del trattamento farmacologico.

Nel 100% dei casi (8 pazienti) lo SENC era diagnosticato solo dopo l'esecuzione di un Em/EEG.

SE. Viene inoltre messo in luce il ruolo dell'EEG nella gestione di tale disturbo che appare uno strumento estremamente importante, in accordo con i dati di letteratura, nella gestione dello SE diagnosticato. L'esecuzione di un Em/EEG appare in particolare indispensabile (100% dei casi) nella diagnosi di SENC, laddove tale esame venga eseguito in soggetti con stato confusionale o disturbo della coscienza. In ogni caso risulta importante che l'EEG sia eseguito, se possibile, prima di intraprendere la terapia antiepilettica: in questo modo esso risulta utile nell'individuare situazioni che possono simulare uno SE così da escludere interventi terapeutici ingiustificati.

BIBLIOGRAFIA

1. Minicucci F, Muscas G, Perucca E, et al. *Treatment of Status Epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy*. *Epilepsia*, 47(Suppl. 5):9-15, 2006
2. Praline J, Grujic J, Corcia P, et al. *Emergent EEG in clinical practice*. *Clin Neurophysiol*, 118:2149-2155, 2007

CONCLUSIONI

Dal nostro studio emerge una discreta conoscenza e/o applicazione delle Linee Guida per il trattamento dello SE proposte dalla LICE, che rispettate nel 56% dei casi diagnosticati di

Disturbo afasico come manifestazione di uno stato di male parziale non convulsivo. Ruolo dell'EEG nella diagnostica differenziale in Pronto Soccorso

Aphasic disorder as a manifestation of a non convulsive partial status epilepticus. The EEG in differential diagnosis in the Emergency Room

C. Nocerino, R.M. Cuomo, A. Gargiulo, N. Savarese, C. Ascolese, O. Cozzolino, V. Todisco, M. Sannino, R. Balestrieri, M.R. Imperato, G. Schettino, V. Rosanova

UOC Neurologia "Ospedale San Leonardo", ASL NA 5, Castellammare di Stabia

SUMMARY

Aphasia due to simple partial status epilepticus is rare. Few previous report describes acute aphasia as the sole clinical manifestation of EEG-monitored status epilepticus, with prompt resolution with treatment. We report a 84-year-old man with ischemic encephalopathy who acutely developed a global aphasia. During the ictal period, he was conscious, but had speech difficulty in and could not understand verbal commands. Ictal EEG showed continuous spike and sharp waves over the left fronto temporal area. After the administration of Lorazepam i.v., his language activity returned to the baseline level and the epileptic discharges were significantly reduced. Non convulsive partial status epilepticus should be considered in the differential diagnosis of aphasia, even if symptoms occur periodically.

Key-words: Status epilepticus, Aphasia, EEG, Lorazepam

OBIETTIVO

Sottolineare l'importanza della metodica EEG come fondamentale strumento per individuare situazioni cliniche che possono passare inosservate ed essere sottostimate. Un disturbo afasico globale come manifestazione di uno stato di male parziale non convulsivo non è un'evenienza frequente (1-3,5). L'incidenza di crisi sintomatiche acute nelle malattie cerebrovascolari (ischemico-emorragiche) è compresa tra 6 e 33%, mentre quella delle crisi tardive è compresa tra 2 e 4% (4).

METODO

Riportiamo il caso clinico di un uomo di 84 anni, destrimane, con pregresso reperto TC di vasculopatia cerebrale multi-infartuale, che

giungeva in pronto soccorso manifestando un disturbo afasico globale (deficit input/output), senza altri evidenti deficit neurologici. Sottoposto a TC encefalo in urgenza, veniva confermato il reperto di vasculopatia cronica, in assenza di lesioni acute (multiple aree ischemiche cortico-sottocorticali). Lo stato confusionale e l'assenza di altri deficit neurologici ci induceva a sottoporre il paziente ad un EEG in urgenza.

RISULTATI

Dalla registrazione emergeva uno stato di male parziale con punte onda continue dalle aree fronto temporo parietali di sinistra (Fig. 1), senza evidenza di fenomeni di diffusione controlaterale. Dopo somministrazione di Lorazepam (4 mg in bolo, endovena) si osser-

Figura 1. Attività parossistica dalle derivazioni fronto temporo parietali di sinistra.

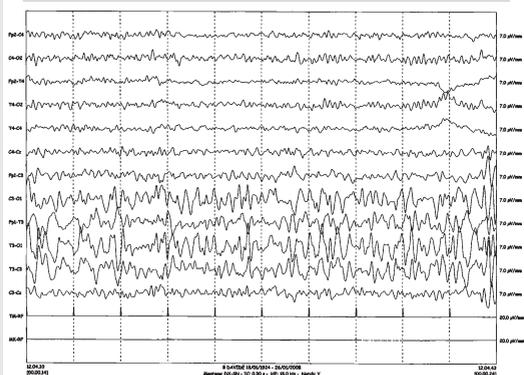


Figura 2. Scomparsa dell'attività parossistica dopo somministrazione di Lorazepam ev.



vava la normalizzazione dell'attività elettrica cerebrale (Fig. 2) ed il completo recupero del disturbo afasico (ricettivo ed espressivo) nel giro di qualche ora.

EVOLUZIONE

A distanza di circa 36 ore il paziente ha manifestato nuovamente la sintomatologia clinica. Dopo avere avuto conferma di una nuova condizione di stato di male parziale e quindi trattamento con Lorazepam, il paziente è stato messo in trattamento di profilassi antiepilettica con TPM al dosaggio di 200 mg/die. La TC di controllo a circa 72 ore era sovrapponibile a quella d'ingresso. Al follow-up di 6 mesi il paziente non ha più manifestato episodi critici.

CONCLUSIONI

Questo caso clinico sarebbe potuto passare inosservato e avrebbe potuto indurci in errore terapeutico se non avessimo deciso di praticare un EEG in urgenza (pratica che non in tutti gli ospedali viene riconosciuta come tale). In una piccola realtà come quella del nostro ospedale dove i mezzi a disposizione sono limitati, la metodica EEG diviene fondamentale strumento per individuare situazioni cliniche che possono passare inosservate ed essere sottostimate, nella diagnostica differenziale in pronto soccorso.

BIBLIOGRAFIA

1. Gastaut H. *Aphasia: the sole manifestation of focal status epilepticus*. Neurology, 29(12):1638, 1979
2. Wells CR, Labar DR, Solomon GE. *Aphasia as the sole manifestation of simple partial status epilepticus*. Epilepsia, 33(1):84-87, 1992
3. Thomas P, Kullmann B, Chatel M. *Status epilepticus with aphasic manifestation*. Rev Neurol 147(3): 246-250, 1991
4. Sperli F, Romigi A, Placidi F, et al. *Afasia ictale come manifestazione di uno stato di male epiletticoparziale provocato dal sanguinamento di un cavernoma: ruolo diagnostico del neuroimaging*. Boll Lega It Epil, 133/134:133-134, 2006
5. Benatar M. *Ictal aphasia*. Epilepsy and Behaviour 3:413-419, 2002

Aspetti diagnostici ed elettroclinici dello stato epilettico non convulsivo: descrizione di un caso

Diagnostic and electroclinical aspects of non convulsive status epilepticus: a case report

P. Palumbo, P. Forleo, R. Campostrini

Centro Epilessie, Unità Operativa di Neurologia, Ospedale "Misericordia e Dolce", Prato

SUMMARY

Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) is an underestimated clinical condition, associated with an heterogeneous electroclinical picture and a challenge to diagnose. A timely EEG is considered mandatory for an accurate diagnosis and prompt treatment. We describe the clinical and the EEG aspects of a patient who had never suffered of epileptic seizures before, with ictal complex partial NCSE of frontal origin, after acute withdrawal of benzodiazepines. With this report we aim to emphasize the diagnostic difficulties that a NCSE can give in the clinical practice and to discuss the right nosological approach.

Key-words: Status epilepticus, Non convulsive, Complex partial seizure

INTRODUZIONE

Lo Stato Epilettico Non Convulsivo (SENC) è definito come una alterazione dello stato di coscienza e/o del comportamento di intensità variabile, di almeno 30 minuti di durata, associato a scariche ictali continue o sub continue all'EEG (1).

Durante questa condizione clinica possono essere osservate minime manifestazioni motorie come fascicolazioni faciali, mioclonie, tremori degli arti, automatismi manuali e oroalmentari, nistagmo e deviazioni della testa. Si tratta di una entità eterogenea, frequentemente sotto diagnosticata, associata a quadri elettroclinici differenti, che può porre notevoli difficoltà nell'inquadramento diagnostico (2).

È classificato in forme generalizzate (assenze tipiche, atipiche ed a esordio tardivo) e forme focali (crisi parziali complesse, crisi parziali semplici, subtle status). Recentemente è stata proposta anche una classificazione su base semiologica (3).

I vari approcci classificativi hanno comunque stabilito che l'identificazione di un SENC può rive-

larsi particolarmente difficile ed un EEG tempestivo è considerato uno strumento diagnostico indispensabile per una corretta diagnosi.

Descriviamo il caso clinico e gli aspetti EEG di un paziente giunto alla nostra osservazione che nel passato non aveva mai presentato crisi epilettiche e che ci ha posto alcune problematiche diagnostiche e di inquadramento nosologico.

CASO CLINICO

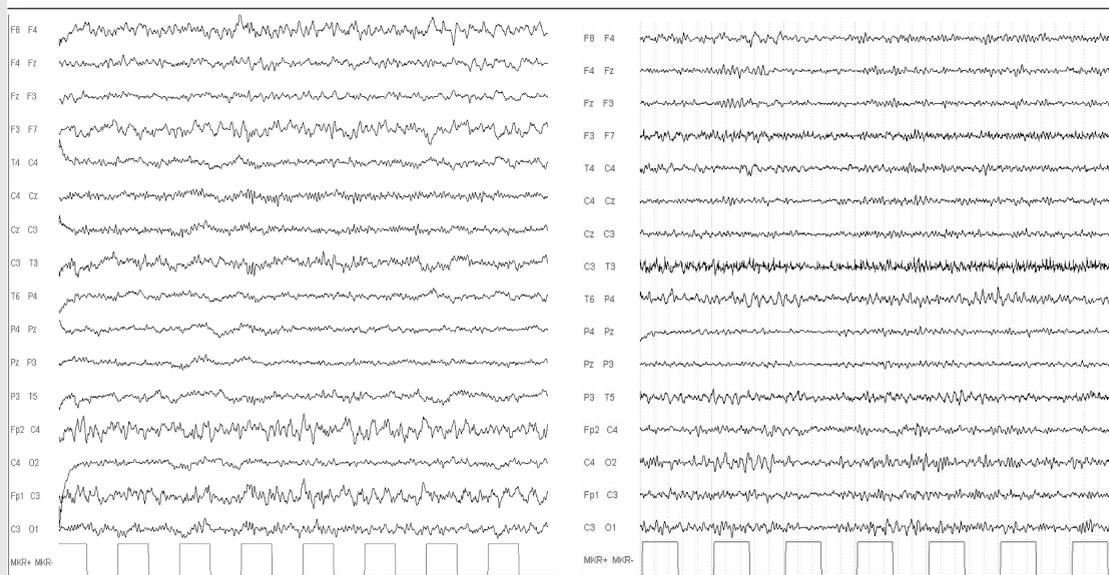
Uomo di 63 anni. In anamnesi cardiopatia ischemica e colite ulcerosa.

Nel gennaio 2008 insorgenza di stato febbrile, con nausea, lieve cefalea e malessere generale. Il giorno successivo, al quadro clinico descritto, si associano disturbi dell'eloquio spontaneo con aspetti confusionali.

Viene quindi condotto in PS dove esegue una TC cranio diretta che risulta nei limiti della norma; il profilo ematochimico mette in evidenza una leucocitosi neutrofila.

All'ingresso l'EON mostra una vigilanza conservata, associata ad elementi sub confusionali,

Figura 1. A: Attività di fondo disorganizzata, frammista a ritmi rapidi diffusi. Si registra una attività theta subcontinua bifrontale asincrona, senza una chiara prevalenza di lato. **B:** 36 ore dopo carico e mantenimento con VPA e.v.: ripristino della normale attività di fondo, persistono ritmi rapidi, verosimilmente su base farmacologica.



a tratti il paziente è attonito e rallentato. Per il persistere della sintomatologia e nel sospetto di una encefalite si esegue rachicentesi diagnostica che non dimostra anomalie degne di nota. Viene quindi somministrata terapia antibiotica. L'EEG eseguito successivamente mostra una attività di fondo disorganizzata con ritmo theta diffuso su cui si inseriscono sequenze di onde theta aguzze, incostantemente prevalenti a destra. Dopo alcune ore si manifesta una crisi tonico clonico generalizzata trattata con 1 fl di lorazepam ev.

Un ulteriore EEG mette in evidenza su una attività di fondo caratterizzata da ritmi rapidi diffusi la presenza di una attività theta subcontinua bifrontale asincrona, senza una chiara prevalenza di lato (Fig. 1A).

In serata si evidenzia un netto peggioramento dello stato di coscienza. Il paziente è soporoso, accenna alla difesa per stimolazione nocicettiva intensa; questo quadro clinico si accompagna a minimi movimenti ritmici di lateralità del capo, di lateralità, senza alterazioni della motilità oculare.

Viene quindi eseguito un altro EEG che si

mostra analogo ai precedenti. Si somministra una ulteriore fiala di Lorazepam ev.

Il paziente tende a risvegliarsi ma è confuso, disorientato spazio-temporalmente, agitato. Nell'ipotesi di un effetto postcritico si attendono ancora circa 3 ore, dopo le quali, permanendo invariato il quadro clinico, si procede a carico ev di VPA (bolo di 15 mg/kg seguito da infusione di 2 mg/kg/ora) e dopo circa 4 ore si assiste ad un netto miglioramento del quadro clinico: il paziente recupera un normale stato di coscienza e vigilanza con buone performance cognitive e regressione completa del disturbo. Parallelamente si osserva un netto miglioramento degli EEG eseguiti e sensibile riduzione dell'attività theta aguzza (Fig. 1B). La RM encefalo risulta nella norma. In seguito ad un approfondimento anamnestico i familiari riferiscono un frequente uso di benzodiazepine e la loro sospensione brusca dell'assunzione nei giorni antecedenti il ricovero. A distanza di circa 1 mese il paziente è clinicamente stabile, a coscienza integra, neurologicamente indenne, in assenza di deficit cognitivi residui. Il controllo EEG a distanza mostra

ancora isolate sharp waves sulle derivazioni frontali sinistre.

Per effetti collaterali il VPA è stato sostituito con TPM alla dose attuale di 200 mg/die.

DISCUSSIONE

Il caso presenta delle peculiarità che meritano delle considerazioni. Innanzitutto si tratta di uno SENC insorto *de novo*, in quanto dall'anamnesi non sono risultati elementi pregressi a favore di crisi epilettiche, anche misconosciute. I SENC *de novo* sono spesso descritti come Stati Epilettici (SE) generalizzati con assente tipiche o atipiche, molto rare sono le descrizioni di SE *de novo* con crisi parziali complesse.

Il quadro elettroclinico è spesso eterogeneo. In letteratura, (4) la maggior parte dei SENC *de novo* è descritta in soggetti di sesso femminile, con storia di abuso farmacologico o di alcool. L'astinenza da benzodiazepine rappresenta il fattore scatenante più comune nelle serie pubblicate ed è spesso preceduto da un periodo di circa 36-72 h, in cui il paziente può apparire irritabile, letargico, con comportamenti bizzarri ed inabituali. In molti casi esistono cofattori scatenanti (Tab. 1) che fanno precipitare il quadro clinico.

Nel nostro caso lo studio TC ed RM ha escluso la presenza di lesioni cerebrali e la sospensione delle benzodiazepine (con l'iperpiressia concomitante) appare come l'elemento eziologico più rilevante. La semeiologia clinica caratterizzata essenzialmente da stato confusionale, seguito da uno stato stuporoso e/o soporoso, con movimenti automatici del capo è verosimilmente congruo con una forma di SENC parziale complesso. Il correlato EEG, caratterizzato prevalentemente da attività theta aguzza più evidente sulle derivazioni anteriori, ha messo in evidenza un'origine frontale della scarica.

Thomas et al. (5) descrivono due tipi di SENC di origine frontale:

TIPO I:

- non chiara alterazione dello stato di coscienza;
- prevalenti i disturbi dell'affettività con disinibizione o indifferenza, a tipo disturbo ipomaniacale, a fluttuazione ciclica;

Tabella 1. Possibili fattori scatenanti di uno status non convulsivo "de novo".

Farmaci psicotropi (23%)	Sospensione di benzodiazepine (22%) Abuso di benzodiazepine Neurolettici TCA Barbiturici Litio Meprobamato Tiagabina Viloxazina Metaqualone MAO-I
Fattori tossici-metabolici (26%)	Iponatremia, ipokaliemia Metrizamide Alcool Diabete Disidratazione Epatopatia Polidipsia psicogenica Febbre
Altri farmaci e miscelanea (18%)	Cimetidina, linfoma, diuretici, ECT, meformina, stroke, teofillina
Causa non definibile (19%)	

Adattata da: Thomas P et al., *Neurology*, 1992, vol. 42, p. 109

- EEG: pattern ictale frontale unilaterale ed una normale attività di fondo;

TIPO II:

- stato confusionale fluttuante con disorientamento ST, disturbi del comportamento, perseverazione, facile distraibilità;
- EEG: attività di fondo anomala, con delta o theta diffuso e areattivo, associata a scariche frontali, bilaterali, asimmetriche che gradualmente evolvono verso elementi a tipo polipunta-onda di bassa ampiezza, persistenti anche per più di 10'.

Il nostro caso sembra inquadrabile in quest'ultima tipologia e può essere, in sintesi, definito come un SENC parziale complesso di ori-

gine frontale, causato dalla sospensione di benzodiazepine.

L'EEG può aiutare nella diagnosi, spesso ritardata, di questa condizione che spesso può essere confusa con una encefalopatia postictale prolungata, un quadro depressivo o psicotico acuto, un disturbo di conversione, un quadro tossico/metabolico o una TGA.

È descritta in questi casi la pronta risposta terapeutica all'infusione e.v. di benzodiazepine, con un miglioramento del quadro clinico nell'arco di alcune ore. Nella circostanza descritta la somministrazione di benzodiazepine è risultata inefficace, verosimilmente per la presenza di cofattori scatenanti lo status (febbre, disidratazione), in assenza di lesioni encefaliche sottostanti. Per il trattamento, non è stata utilizzata PHT, farmaco considerato di prima scelta, per le concomitanti condizioni cardiache del paziente. Il VPA, in questo caso, si è dimostrato una valida alternativa terapeutica.

L'assenza di lesioni encefaliche sottostanti e l'aspetto situazionale (astinenza temporanea da benzodiazepine), inseriscono il caso descritto nella categoria dei SENC di origine frontale a prognosi migliore, con bassa probabilità di sequele neurologiche o di recidive.

BIBLIOGRAFIA

1. Meierkord H, Holtkamp M. *Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment*. *Lancet Neurol*, 6:329-339, 2007
2. Kaplan PW. *Nonconvulsive status epilepticus*. *Semin Neurol*, 16:33-40, 1996
3. Rona S, Rosenow F, Arnold S, et al. *A semiological classification of status epilepticus*. *Epileptic Disord*, 7:5-12, 2005
4. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M. *'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases*. *Neurology*, 42:104-110, 1992
5. Thomas P, Zifkin B, Migneco O, Lebrun C, Darcourt J, Andermann F. *Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin*. *Neurology*, 52:1174-1183, 1999

Stato di male non convulsivo come esordio della malattia di Creutzfeldt-Jakob

Nonconvulsive status epilepticus as onset of Creutzfeldt-Jakob disease

S. Congia, A. Cannas, P. Solla, G. Borghero, M. Vacca, P. Tacconi

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche, Università degli Studi, Cagliari

SUMMARY

We report a case of CJD that occurred in a 62-year-old woman who presented with an expressive (Broca's) aphasia secondary to nonconvulsive status epilepticus.

Key-words: Nonconvulsive status epilepticus, Creutzfeldt-Jakob diseases

INTRODUZIONE

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) esordisce raramente (3% dei casi) con uno stato di male epilettico (1) e, ancor più raramente, con uno stato di male non convulsivo (2). Eccezionale è, in letteratura, la sua modalità di esordio con un'afasia espressiva, discontinua, evoluta rapidamente in un quadro di "perplexità", simulante una psicosi.

CASO CLINICO

Una paziente di 62 anni, con una storia familiare di disturbi depressivi (2 sorelle, 1 fratello e 2 figli), segnala, nell'anamnesi patologica personale, un intervento di colecistectomia e una depressione, datante da 12 anni, durante i quali ha assunto terapie specifiche diverse, senza pervenire ad una completa risoluzione dei sintomi. Una terapia antidepressiva era in corso anche all'atto del ricovero della paziente, nella Clinica Neurologica di Cagliari. Quindici giorni prima, dopo una ennesima modifica della terapia antidepressiva, la paziente ha cominciato a presentare, a detta dei familiari, "disturbi del linguaggio", ad andamento ingravescente:

aveva difficoltà a denominare gli oggetti domestici e si lamentava di non riuscire a ricordare i nomi; inoltre, la parola era esitante e, talvolta, era presente un balbettio. Una ulteriore revisione della terapia antidepressiva, risalente a pochi giorni prima del ricovero, non aveva sortito risultati significativi relativamente al linguaggio. All'atto dell'ammissione in clinica, la paziente era vigile, apiretica; l'EN, normale per il resto, metteva in evidenza un'afasia espressiva. Una TC del cranio, eseguita in urgenza, era normale. Nei giorni seguenti, la paziente presentava oscillazioni del disturbo del linguaggio, di durata variabile da mezz'ora ad una o più ore, associate a disturbi dello stato di coscienza, sotto forma di stupore, confusione mentale, perplessità, atteggiamenti di chiusura verso l'ambiente, sino ad atteggiamenti opposizionisti ed eteroaggressivi. Un EEG, praticato all'ingresso, metteva in evidenza un pattern di sharp-waves periodiche, continue, sincrone, bilaterali (PSWCs) (Fig. 1), che coincideva con i disturbi del linguaggio e dello stato di coscienza. Una terapia antiepilettica, istituita dopo il primo EEG, non ha modificato le caratteristiche dei tracciati successivi. Tuttavia, la infusione e.v. di lorazepam ha indotto significative modificazioni (Fig. 2). Con il trascorrere dei giorni le condizioni della paziente hanno

Figura 1. Tracciato EEG all'ingresso. Periodici complessi di Sharp-Waves (PSWC).



Figura 2. EEG dopo somministrazione I.V. di Tavor.



mostrato un progressivo deterioramento, sfociato, sul versante verbale, in una progressiva riduzione delle parole, nella emissione di parole senza senso, in agitazione, irrequietezza, emissione di urla. Frattanto una RM dell'encefalo e un esame standard del liquor non avevano consentito di acquisire informazioni utili a fini diagnostici. Il progressivo deterioramento delle condizioni psichiche e generali, la persistenza all'EEG di un'attività epilettica continua hanno reso necessario un trasferimento della paziente presso la UTI, dove le sue condizioni, nonostante le terapie praticate (tiopentone, midazolam, fenitoina e.v.), sono ulteriormente peggiorate: stato di coma persistente e clonie migranti. Dopo 2 giorni la paziente è stata ritrasferita in Clinica Neurologica, dove la degenza è stata contrassegnata da una fase nella quale le clonie migranti erano spontanee e da una fase, nella quale, le clonie, sempre sotto trattamento antiepilettico continuo, erano scatenate da stimoli tattili portati in qualsiasi parte del corpo. Il deterioramento delle condizioni generali è proseguito fino al decesso, intervenuto circa 3 mesi dopo il ricovero. Il riscontro autoptico ha consentito di porre diagnosi istopatologica e immuno-istochimica di CJD (forma classica).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo stato di male epilettico non convulsivo (NCSE) è una condizione morbosa di tipo epilettico di durata superiore ai 30 minuti,

descritto in pazienti con diverse diagnosi cliniche come l'encefalopatia post-anossica, tumori, intossicazioni da farmaci, malattie autoimmuni, alterazioni cromosomiche, infezioni, amartomi, traumi cranici, dialisi peritoneale e, non ultima la CJD. È considerato una condizione morbosa di difficile diagnosi e la somministrazione di una benzodiazepina, durante l'esecuzione dell'EEG, è considerato il metodo di scelta per la sua identificazione (3).

Il caso appena descritto presenta caratteristiche peculiari rispetto a quelli descritti nella letteratura più recente. In particolare oltre all'esordio con un'afasia cosiddetta di Broca, segnalata non frequentemente in altri studi (4-7), devono essere sottolineate a) la modalità evolutiva dell'afasia, oscillante, nelle fasi iniziali della malattia, tra una incapacità a profondere parola e un eloquio assolutamente normale, in relazione alle caratteristiche dell'attività elettrica cerebrale e alla correlate modificazioni dello stato di coscienza della paziente, b) le caratteristiche dei reperti EEG, che mostravano, da subito, alterazioni diffuse, c) l'assenza di lesioni localizzate agli esami neuro-radiologici e, soprattutto, al riscontro autoptico, d) la rapidità evolutiva della malattia di base: nell'arco di circa 3 mesi, la paziente è deceduta, dopo una evoluzione tumultuosa, nella cui fase finale sono prevalse le manifestazioni epilettiche e i disturbi dello stato di coscienza.

La letteratura recente riporta numerosi casi di afasia seguiti o meno da demenza. I casi

descritti da Greene et al. (7), Kirk e Ang (6), Cohen et al. (2), Fernandez-Torre (8), sembrano ricalcare le caratteristiche di questo caso ed insieme ad esso mostrano la difficoltà di una diagnosi precoce e la possibilità che un'afasia possa rappresentare, sia pure non frequentemente, il sintomo di esordio di una CJD.

BIBLIOGRAFIA

1. Zerr I, Poser S. *Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. With special emphasis on laboratory tests.* APMIS 110:88-98, 2002
2. Cohen D, Kutlay E, Edwards J. et al. *Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with non convulsive status epilepticus.* Epil Behav, 5:792-796, 2004
3. Fernandez-Torre JL, Gutierrez-Perez R, Velasco-Zarzosa M. *Non convulsive status epilepticus.* Rev. Neurol, 37(8):744-752, 2003
4. Shuttleworth EC, Yates AJ, Paltan-Ortiz JD. *Creutzfeldt-Jakob disease presenting as progressive aphasia.* J Natl Med Ass, 77:649-655, 1985
5. Mandell AM, Alexander MP, Carpenter S. *Creutzfeldt-Jakob disease presenting as isolated aphasia.* Neurology, 39:55-58, 1989
6. Kirk A, Ang LC. *Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease presenting as rapidly progressive aphasia.* Can J Neurol Sci, 24:350-352, 1994
7. Greene JDW, Hodges J, Ironside JW. *Progressive aphasia with rapidly progressive dementia in a 49 year old woman.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 66:238-243, 1999
8. Fernandez-Torre JL, Solar DM, Astudillo A, et al. *Creutzfeldt-Jakob disease and nonconvulsive status epilepticus: a clinical and electroencephalographic follow-up study.* Clin Neurophysiol, 115: 316-319, 2004

Paziente “near miss” dopo la prima crisi. Spunti per la fisiopatologia della SUDEP ed implicazioni operative

“Near miss” patient after the first seizure. From the pathophysiological mechanisms of SUDEP to the practical implications

M. Pezzella, P. Striano, C. Ciampa, L. Santulli, L. Errichiello, F. Caranci*, S. Striano

Centro Epilessia e *Neuroradiologia-Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi “Federico II”, Napoli

SUMMARY

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is considered cause of many deaths in young people with epilepsy. We describe a 14-year-old male who experienced a prolonged tonic-clonic seizure, followed by respiratory insufficiency, and therefore requiring transfer to the intensive care unit. Magnetic resonance imaging (MRI) obtained 48 hours after the seizure revealed multiple and bilateral T2-signal hyperintensities. The follow-up MRIs (8 months) showed a partial resolution of the MRI abnormalities. As a “near miss” patient at the first seizure, this case offers several points of discussion.

Key-words: SUDEP, First seizure, MRI

INTRODUZIONE

La morte improvvisa in epilessia (SUDEP) rappresenta un argomento di grande interesse anche per i meccanismi fisiopatologici in causa, generalmente rapportabili a disturbi del ritmo cardiaco o respiratorio (1). Noi descriviamo un caso “near miss” dopo la prima crisi, che offre spunti di riflessione sui meccanismi fisiopatologici, ma anche sulle problematiche medico-legali derivanti dalla gestione di una situazione potenzialmente letale come quella qui riportata.

CASO CLINICO

Un paziente di 14 anni presenta una prima GTCS di lunga durata, con prolungato arresto respiratorio, tale da richiedere intubazione e manovre rianimatorie. Il paziente recupera completamente nell’arco di alcune ore. La RM eseguita dopo 48 ore evidenzia focolai multipli biemisferici cortico-sottocorticali iperintensi

in T2 e FLAIR con discreto enhancement dopo mdc (Fig. 1). L’Rx torace evidenzia un ingrandimento cardiaco e un addensamento ilare bilaterale. L’EEG non evidenzia attività parossistica. Alla nostra osservazione il paziente presenta esame neurologico nella norma; è obeso (MBI 34) e riferisce, in anamnesi, asma bronchiale da lungo tempo e russamento con apnee notturne. La polisomnografia documenta una obstructive sleep apnea sindrome (OSAS). L’EEG è solo modicamente rallentato, senza attività parossistica. Si decide di non iniziare profilassi farmacologica. RM seriate a distanza di 8 mesi hanno mostrato graduale riduzione delle anomalie, fino alla quasi completa scomparsa (Fig. 2). Il paziente non ha più presentato crisi.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

IL caso clinico si presta a numerose considerazioni:

1) Epilessia o crisi isolata? l’episodio (unico,

Figura 1. La RM dopo 48 ore dalla crisi evidenzia.

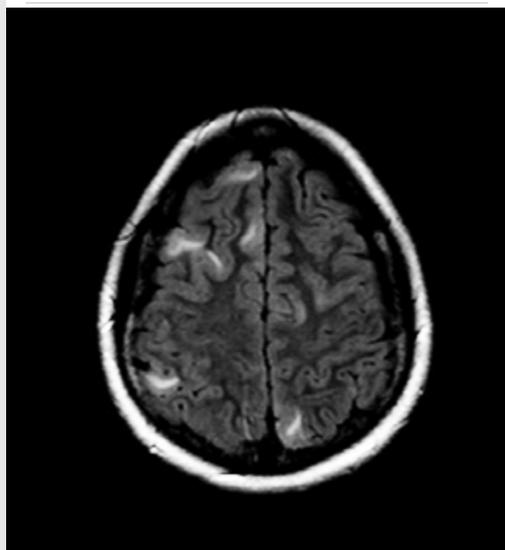
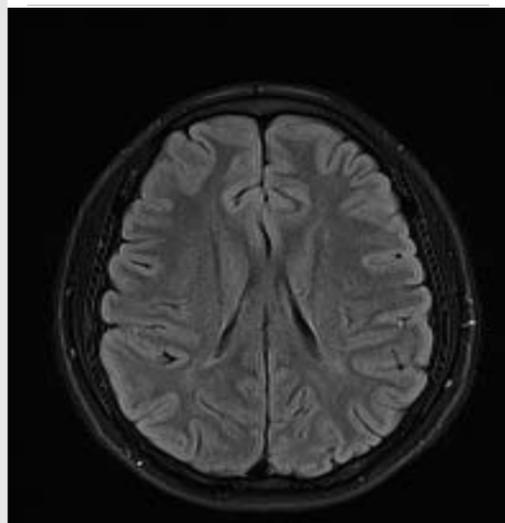


Figura 2. La RM dopo 8 mesi mostra iperintensità multiple in FLAIR la quasi totale scomparsa delle anomalie.



non attività parossistica all'EEG) non è al momento una condizione richiedente la diagnosi di "epilessia".

2) Possibilità di SUDEP alla 1^a crisi? Questo caso testimonia la possibilità di morte improvvisa in occasione di una prima crisi, già descritta in letteratura (2).

3) Alterazioni multifocali reversibili alla RM: causa o conseguenza della crisi? Alterazioni reversibili alla RM sono riportate in letteratura come conseguenza di crisi focali di lunga durata (3), generalizzate, dopo uno status epilepticus (4) ed attribuite a vari fattori, tra i quali l'edema e le alterazioni vascolari e metaboliche che accompagnano la crisi (4). Una natura infiammatoria delle lesioni, seppur suggestiva sul piano delle immagini, non è supportata dal decorso clinico.

4) Eziologia della crisi: la reversibilità delle lesioni alla RM non permette di definire sintomatica la crisi, la cui causa resta pertanto sconosciuta. Da segnalare, peraltro, la possibile associazione epilessia/OSAS (5).

5) Implicazioni medico-legali: profilassi o no? In accordo con gli orientamenti attuali, una prima crisi, in assenza di indicatori prognostici di recidiva, non va trattata. Noi ci siamo attenuti a questo principio. Questa "buona prati-

ca" è corretta anche di fronte ad un evento che è potenzialmente letale?

BIBLIOGRAFIA

1. Ryvlin P, Montavon A, Kahane P. *Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention*. *Current Opin Neurol*, 19:194-199, 2006
2. Verrotti A, Salladini C, Trotta D, et al. *Ictal cardiorespiratory arrest in Panayiotopoulos syndrome*. *Neurology*, 64:1816-1817, 2008
3. Yang K, Kim D, Choi J. *The reversible focal MRI abnormalities in complex partial seizures: technical instructions*. *Childs Nerv Syst*, 18:722-724, 2002
4. Cohen-Gadol A, Britton JW, Worrel GA, et al. *Transient MR signal changes in patients with generalized tonic-clonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22:1149-1160, 2001
5. Manni R, Terazaghi M, Arbasino C, et al. *Obstructive sleep apnea in a clinical series of adult epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity*. *Epilepsia*, 44(6):836-840, 2003

Morte improvvisa (SUDEP) in due giovani donne con epilessia idiopatica

Sudden Unexpected Death (SUDEP) in two women with idiopathic epilepsy

A. Zarabla, P. Li Voti, S. Pro, F. Randi, P. Pulitano, O. Mecarelli

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma; Neurofisiopatologia, Azienda Policlinico "Umberto I", Roma

SUMMARY

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) refers to an event either unexpected or unexplained when even autopsy fail to identify the cause of death. Several hypotheses have been proposed for SUDEP, including arrhythmias and central respiratory failure, but none has reached a definite acknowledgement. We report clinical and post-mortem data of two young woman referring to our epilepsy clinic, who suddenly died during sleep. We wonder if these cases could be indicative of SUDEP or mechanical asphyxia, correlated with position and/or nocturnal seizure.

Key-words: SUDEP-Seizure-Epilepsy

INTRODUZIONE

La SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) si riferisce alla morte improvvisa in pazienti epilettici senza che l'autopsia sia in grado di rilevare cause anatomo-tossicologiche responsabili della morte stessa; incide per l'1% negli studi di prevalenza e per 3-5 casi/10000 negli studi basati sull'incidenza (1, 2). La patogenesi non è ben chiarita: varie sono le ipotesi, tra cui un'aritmia fatale e un arresto respiratorio di origine centrale, con conseguente edema polmonare acuto (3). Presentiamo qui i casi di due giovani donne epilettiche, seguite regolarmente presso il nostro ambulatorio, decedute improvvisamente durante il sonno. In entrambe è stato effettuata l'autopsia.

dall'età di 15 anni fino al decesso. Frequenza crisi circa annuale. EEG con alterazioni epilettiformi in sede temporale di sinistra (Fig. 1). Al momento del decesso era seizure-free da circa 2 anni, in terapia con VPA 800 mg/die e TPM 75 mg/die.

Decesso avvenuto nel sonno pomeridiano, in pieno benessere (la paziente è stata trovata in decubito prono). L'autopsia ha attribuito la morte a "edema polmonare acuto da scompenso cardiaco sinistro". Referto autoptico: petecchie sottocongiuntivali; cianosi ungueale; assenza di lesioni linguali da morsus; edema del parenchima cerebrale; bronchi con abbondante quantità di liquido schiumoso rosato; polmoni congesti, con abbondante liquido schiumoso.

CASO 1

C.L., deceduta a 23,6 anni. Convulsioni febbrili a 2 anni. Diagnosi di epilessia focale (temporale) con secondaria pronta generalizzazione a 10 anni RM nella norma. Seguita da noi

CASO 2

T.M., deceduta a 23,4 anni. Convulsioni febbrili a 2,3 anni. A 16 anni prima crisi generalizzata t-c, in sonno, prima del risveglio mattutino. Frequenza crisi circa annuale (sempre al risve-

Figura 1. C.L. Ultimo S/EEG con grafoelementi epilettiformi in sede temporale di sinistra.

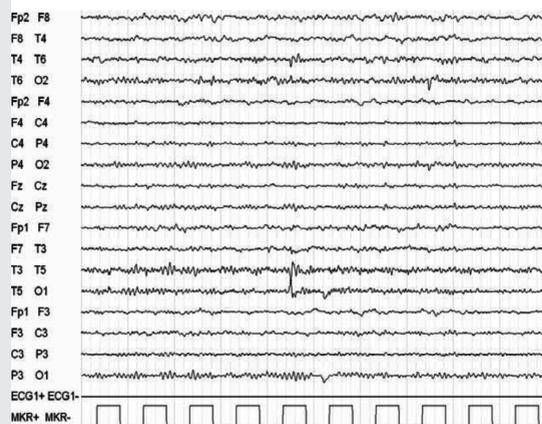
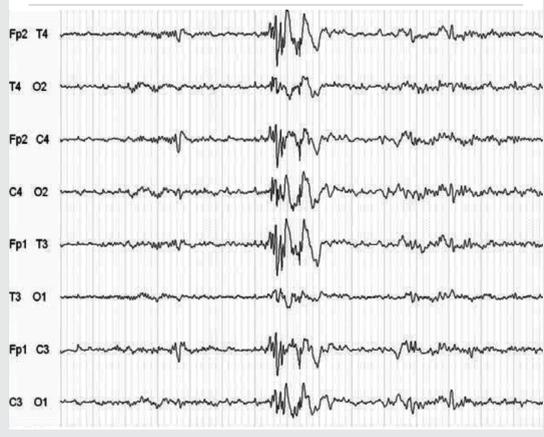


Figura 2. T.M. Ultimo S/EEG con scariche diffuse di complessi polipunta-onda.



glio). In precedenza monoterapia con VPA, poi sostituito da LEV 2500 mg/die, per effetti collaterali. EEG con scarse anomalie epilettiche diffuse (Fig. 2). Decesso avvenuto prima del risveglio mattutino (paziente trovata in decubito prono). Ultima crisi 7 giorni prima del decesso. Referto autoptico: “edema polmonare acuto”. Referti istologici: piccoli focolai di fibrosi associati a discreto edema interstiziale a carico del miocardio del ventricolo destro; steatosi epatica micro-macrovacuolare.

ma. I due casi di decesso da noi sperimentati in questi ultimi anni (su un totale di oltre 1000 pazienti seguiti con regolarità) ci hanno inoltre particolarmente sensibilizzato riguardo la necessità o meno di informare correttamente i pazienti e/o i familiari del maggiore rischio di mortalità (2/3 volte maggiore negli epilettici rispetto la popolazione generale) e dell’opportunità di seguire specifiche norme durante il sonno.

Rimane il problema di come effettuare nel modo più corretto questo tipo di comunicazione.

CONCLUSIONI

I nostri due casi presentano molti elementi in comune: sesso femminile; età al momento del decesso sovrapponibile; storia di convulsioni febbrili; assenza di lesioni cerebrali evidenzia-bili; crisi t-c nel sonno leggero o al risveglio (in un caso con partenza focale); frequenza crisi rara; ritrovamento del corpo in decubito prono; decesso avvenuto secondo il medico legale per “edema polmonare acuto”.

Le terapie assunte erano invece del tutto diverse. Appare interessante discutere se in casi del genere trattasi di SUDEP o di decessi avvenuti per fenomeni asfittici di natura meccanica, facilitati dalla postura e/o dalla comparsa di una crisi in sonno.

Il riscontro autoptico non ha chiarito il proble-

BIBLIOGRAFIA

1. Morgan CL, Kerr MP. *Epilepsy and mortality: a record linkage study in a UK population.* *Epilepsia*, 43:1251-1255, 2002
2. Langan Y, Nashef L, Sander JWAS. *Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68:211-213, 2000
3. Montè CPJA, Arends JBAM, Tan IY, et al. *Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. A systematic review.* *Seizure*, 16:1-7, 2007

La rimozione corporea nei soggetti con epilessia

Body repression in patients with epilepsy

G. Gangemi, G. Vitale, A. Garifoli, G. Lo Castro, R. Biondi, V. Sofia

Centro Epilessia, Dipartimento Neuroscienze, Università degli Studi, Catania

SUMMARY

In epileptic patients, frequently emerges the perception of a "deteriorated" body. The psychoanalytic theory is used to consider the repression as crucial in the genesis of psychical symptoms. Starting from this hypothesis, we undertook a psychodiagnostical study in order to highlight the disorder of body scheme caused by epilepsy. We studied 40 patients, different by sex, years of illness, first onset of the crisis and tipology of crisis. They have been submitted to Somatic Inkblot test and the Rorschach test. Repression scale ranges from 0 to 7. We considered all scores above 0 as pathological scores. Our conclusion: all subjects had a pathological repression score. Numerical averages suggest that there is a difference in experiences depending on sex, years of illness and age of onset.

Key-words: Epilepsy, Body repression, Body scheme

INTRODUZIONE

L'immagine del nostro corpo non si identifica con l'organismo vivente, non è mai una fedele replica della morfologia come viene descritta dalla anatomia (1).

Nei soggetti affetti da epilessia emerge frequentemente la percezione di un corpo "deteriorato", con evidenti ripercussioni sulla loro vita di relazione, specialmente nell'ambito della sfera sessuale.

P. Schilder (1935) sottolinea che con l'espressione "immagine del corpo" va intesa la rappresentazione mentale che l'essere umano si costruisce del proprio organismo (2). La costruzione di tale immagine, cui fa riferimento anche J. Lacan ne "Lo stadio dello specchio", appare un momento fondamentale nella costruzione di un sé che comprende anche l'organismo (3). Identificatosi con il proprio organismo/corpo, il soggetto vi si sente rappresentato. È per questo che alterazioni della sua funzionalità, possono essere vissute come minacciose per il suo sistema di relazioni, e rendere quindi necessarie operazioni, tra cui quella della rimozione, per la salvaguardia della integrità della immagine ideale. La teoria psicoana-

litica tende a considerare la rimozione come fondamentale nella genesi del sintomo psichico. La patologia epilettica produce vissuti di frammentazione psico-fisica, e diviene una precisa minaccia alla immagine ideale del corpo. A partire da questa ipotesi si è ritenuto opportuno intraprendere uno studio, con l'ausilio di strumenti psicodiagnostici, allo scopo di evidenziare l'eventuale emergere di meccanismi di rimozione, correlabili con le modificazioni nella percezione della immagine di sé (4, 5).

MATERIALI E METODI

Quaranta pazienti, (11 uomini e 29 donne), con un'età che va dai 18 ai 64 anni, afferenti al nostro centro per l'epilessia, differenziati per sesso, anni di malattia, esordio della prima crisi e tipologia critica, sono stati sottoposti al noto test di Rorschach, e al Somatic Inkblot test (uno strumento che utilizza stimoli visivi semi-ambigui, costituiti da macchie di inchiostro), quindi simile al primo per procedure, ma capace di porre in evidenza vissuti relativi al corpo. La scala utilizzata è stata quella della "rimozione", il cui punteggio va da 0 a 7.

RISULTATI

Il gruppo totale dei pazienti ha ottenuto in media un punteggio alla scala di rimozione corporea di 2.92 (range 1-7).

I soggetti che hanno ottenuto un punteggio alla scala rimozione compreso fra 0-3 sono stati il 62%, tra 4-5 il 32% e tra 6-7 il 3%.

Il gruppo degli uomini ha ottenuto un punteggio medio alla scala rimozione maggiore (3,27) rispetto a quello delle donne (2,79).

Il gruppo con epilessia parziale ha ottenuto un punteggio simile (2,92) rispetto al gruppo con epilessia generalizzata (2,91).

L'aumento degli anni di malattia non modifica, in maniera significativa, il valore ottenuto alla scala di rimozione: da 2 a 5 anni è 3,00; tra 5 e 10 anni è 2,62; oltre i 10 anni è 3,00.

Il gruppo il cui esordio si è manifestato prima dei 10 anni ha ottenuto un punteggio maggiore (3,62) rispetto a quello con esordio tra i 10 e i 20 anni (2,66), e dopo i 20 anni (3,00).

Nelle risposte di tutti i soggetti di sesso maschile è stata rilevata la presenza di rimozione nelle tavole connesse alla sessualità, mentre nelle donne questo è avvenuto solo nel 75% delle osservazioni.

4. Fisher S, Cleveland SE. *Body image and Personality*. New York, Dover Publications, 1968

5. Cassell WA. *Body symbolism*. Firenze, O.S., 1989

CONCLUSIONI

La elaborazione dei dati ottenuti ha permesso di evidenziare come tutti i soggetti hanno ottenuto punteggi significativi di patologia alla scala rimozione.

Sono emerse differenze nei vissuti fra i sessi, gli anni di malattia e l'età di insorgenza.

Tutti i pazienti di sesso maschile hanno manifestato la presenza di rimozione nelle tavole connesse alla sessualità, mentre nelle donne questo è avvenuto nel 75% dei soggetti osservati.

BIBLIOGRAFIA

1. Galimberti U. *Il corpo*. Milano, Feltrinelli, 1983
2. Schilder P. *Immagine di sé e schema corporeo*. Milano, Franco Angeli, 1973
3. Lacan J. *Scritti*. Torino, Einaudi, 1974

Depressione associata ad epilessia farmacoresistente: strumenti diagnostici a confronto

Depression with epilepsy: comparing the BDI and the BPRS-D

F. Pelle[^], A. Sedda^{**}, P. Scarpa[^], G. Zanardi^{*}, S. Francione[°], V. Barbieri[§], O. Gambini[§], G. Lo Russo[°], G. Bottini[^]

[^]Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi, Pavia; ^{*}Laboratorio di Neuropsicologia Cognitiva, Ospedale Niguarda, Milano; [°]Centro Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano; [§]Ospedale "S. Paolo", Milano

SUMMARY

Depression is frequently associated to epilepsy (1). Its characteristics differ from those of "pure" depression (2). The incidence depends on the populations studied and on the diagnostic instruments adopted.

Key-words: Depression scales, Epilepsy, Surgery

INTRODUZIONE

La depressione è uno dei sintomi psichiatrici più frequentemente associati all'epilessia (1). Sono state proposte numerose ipotesi per questa comorbidità. Le caratteristiche del disturbo in epilessia risultano aspecifiche e distintive rispetto al contesto psicopatologico delle forme psichiatriche "non organiche". L'incidenza è variabile e dipende dal campione esaminato e dagli strumenti utilizzati. È verosimile che la depressione in ambito epilettologico non trovi adeguata identificazione con strumenti non formulati a tale scopo e sia difficilmente inquadrabile nell'ambito della categorizzazione psichiatrica funzionale (2).

Scopo del nostro studio è valutare il profilo depressivo in pazienti con epilessia candidati ad intervento chirurgico in fase pre e post-chirurgica e confrontare la sensibilità diagnostica della Beck Depression Inventory (BDI), cognitivamente connotata, con la Brief Psychiatric Rating Scale-Item Depression (BPRS-D), basata su criteri nosografici del DSM IV-TR.

MATERIALI E METODI

Sono stati selezionati 70 soggetti con epilessia farmacoresistente presso il Centro "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano (35 maschi, 35 femmine; età media 31,01 anni; epilessia temporale nel 75% di essi, politerapia invariata dopo l'intervento). Dal punto di vista cognitivo, il punteggio alle matrici di Raven (ragionamento astratto) è stato considerato come criterio di inclusione (pazienti con punteggi ≥ 18). Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di depressione o disturbo depressivo maggiore. Il controllo post-chirurgico è avvenuto a sei mesi.

RISULTATI

Non è emersa una differenza significativa tra punteggi pre- e post-intervento della BDI ($p < 0,337$) e della BPRS-D ($p < 0,897$), e del Test di Raven ($p < 0,492$).

Variabili indipendenti: sesso, esordio (0-1 anno; 2-6; 7-11; 12-16; > 16), frequenza delle crisi (giornaliere; mensili; settimanali) e outcome clinico ("liberi da crisi"; "non liberi da

crisi”). I dati sono stati trattati con ANOVA a misure ripetute, Kruskal Wallis e Test di Mann Whitney. Variabili dipendenti: punteggi a Raven, BDI e BPRS-D. I soggetti non liberi da crisi mostrano punteggi significativamente più alti alla BPRS-D dopo l'intervento ($p = 0,025$) e più alti alla BDI prima dell'intervento ($p < 0,003$). Correlazione positiva significativa: BDI pre-intervento-frequenza delle crisi ($p < 0,017$). Correlazione negativa significativa: BDI post-intervento-Raven Test, pre ($p < 0,001$) e post-intervento ($p < 0,004$). La BDI e la BPRS-D correlano positivamente solo nella valutazione post-operatoria ($p < 0,001$).

CONCLUSIONI

I punteggi alla BDI e alla BPRS-D mostrano che l'intervento chirurgico non induce modificazioni significative rispetto al quadro timico dei soggetti considerati. La percentuale di pazienti depressi concorda con le incidenze riportate in letteratura (1). Non tutte le variabili cliniche e demografiche influenzano significativamente il tono dell'umore: il genere non è determinante, al contrario di quanto avviene nella depressione in assenza di comorbilità organica, in cui prevale il sesso femminile (3). La correlazione tra frequenza delle crisi e punteggi BDI presente solo nella fase prechirurgica conferma come a incidere sull'umore sia il vissuto emozionale e soggettivo verso l'evento critico. La correlazione negativa tra BDI e Raven potrebbe essere dovuta ad una mancata comprensione degli item in soggetti con punteggi più bassi. La correlazione significativa tra depressione e outcome clinico tende a rinforzare l'ipotesi di un coinvolgimento comune e diretto di networks neuronali implicati nella modulazione di processi emozionali, a sostegno di una correlazione tra depressione ed anomalie dell'attività elettrica cerebrale (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Kanner AM. *Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment*. Biol Psychiatry, 54:388-398, 2003
2. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. *Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management*. Epileptic Disord, 9(1):1-10, 2007
3. Grigoriadis S, Robinson GE. *Gender issues in depression*. Ann Clin Psychiatry, 19(4):247-255, 2007
4. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, et al. *Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry*. Epilepsy Behav, 3:3-8, 2002

Epilessia temporale e cognizione sociale in una paziente con sindrome di Turner

Temporal Epilepsy and social cognition in a patient with Turner Syndrome

M. Tondelli, F. Benuzzi, M.A. Molinari, A. Ariatti, M. Pugnaghi, G. Monti, P. Nichelli, S. Meletti

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

SUMMARY

Turner syndrome (TS) is a genetic disorder arising from X-monosomy or mosaicism. This genetic condition is associated with specific cognitive deficits and variations in brain volumes, especially in temporal lobes. Epilepsy is unusual in TS and only few cases have been reported, frequently associated with cerebral development abnormalities. In our report, we described the case of focal left temporal epilepsy without cerebral malformations in a woman with TS mosaicism.

Key-words: Temporal Epilepsy, Turner Syndrome, Ictal fear

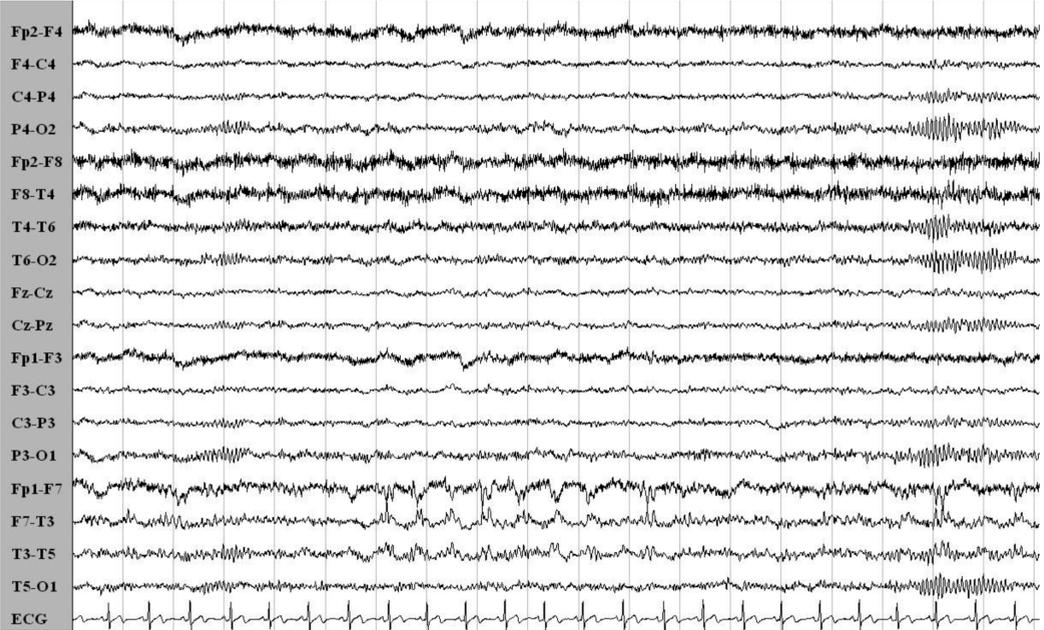
INTRODUZIONE

La Sindrome di Turner (TS) è un disordine genetico caratterizzato dalla parziale o completa monosomia del cromosoma X nel fenotipo femminile. Diversi studi di neuroimaging hanno dimostrato la presenza di alterazioni volumetriche nei pazienti affetti da TS, in particolare a carico dell'ippocampo e dell'amigdala (aumento volumetrico), in associazione ad un profilo neuropsicologico caratterizzato da deficit delle abilità visuo-spaziali, della memoria e della cognizione sociale (1). In letteratura sono riportati solamente pochi casi di pazienti con TS affetti da epilessia, nei quali l'epilessia era in relazione a malformazioni di sviluppo corticale. Descriviamo i dati clinici e neuropsicologici di una paziente con diagnosi nota di Sindrome di Turner (con cariotipo a mosaico, TSm), che giunge alla nostra attenzione per la comparsa di crisi epilettiche ad origine dalle regioni temporali.

CASO CLINICO

Paziente di 32 anni, affetta da TSm diagnosticata all'età di 11 anni giunge alla nostra attenzione in seguito ad un incidente stradale causato da perdita di coscienza e manifestazioni convulsive di cui non conserva il ricordo. Dall'anamnesi emerge che la paziente presenta episodi pluriquotidiani caratterizzati da una sensazione di paura immotivata della durata di circa 20-30 secondi da diversi mesi, precedentemente interpretati come attacchi di panico; talora possono associarsi disturbo dell'eloquio e automatismi oro-masticatori. Il monitoraggio video-EEG ha documentato la presenza di frequenti anomalie lente e parossistiche a livello della regione temporale sinistra (Fig. 1); la RM encefalo non ha mostrato alterazioni morfologiche del parenchima cerebrale. È stata impostata terapia con CBZ con scomparsa degli episodi critici e delle anomalie EEGrafiche. Al follow-up a 12 mesi la paziente è libera da crisi. La valutazione neuropsicologica effettuata ha mostrato unicamente un modesto deficit di apprendimento verbale. La

Figura 1. EEG intercritico: anomalie lente e parossistiche in regione temporale sinistra.



paziente è stata inoltre sottoposta ad una batteria di test per la valutazione del riconoscimento e dell'esperienza delle emozioni fondamentali, sia su stimolo visivo (espressioni facciali), che uditivo (prosodia emozionale), e delle emozioni sociali complesse, dimostrando delle normali abilità di riconoscimento.

CONCLUSIONI

La paziente descritta rappresenta, a nostra conoscenza, il secondo caso riportato di epilessia focale temporale criptogenetica in paziente con TSm (2); tale associazione può suggerire come il mosaicismismo per il cromosoma X possa essere considerato una causa potenzialmente rilevante di epilessia temporale criptogenetica, e vada pertanto ricercato. La causa delle crisi in queste pazienti è probabilmente in relazione ad anomalie funzionali delle aree temporali e dell'amigdala in particolare, come suggerito dalla semeiologia delle crisi nella paziente descritta ("ictal fear"). Diversi studi di neuroimaging in soggetti con TS hanno infatti documentato la presenza di

un aumento volumetrico e di un'alterazione funzionale e metabolica a carico dell'amigdala, alla cui origine vi sarebbe il ruolo degli ormoni estrogenici che, insufficienti nelle pazienti con TS, sono essenziali nel corretto sviluppo delle strutture cerebrali, in particolare dell'amigdala. Per quanto riguarda gli aspetti neuropsicologici, la paziente esaminata non documentava alterazioni significative nel riconoscimento delle emozioni fondamentali e sociali. Questo dato potrebbe essere giustificato dal genotipo, mosaico e non monosomia del cromosoma X, essendo i deficit di riconoscimento delle emozioni e di cognizione sociale caratteristici del tratto monosomico.

BIBLIOGRAFIA

1. Vulliemoz S, Dahoun M. *Bilateral temporal lobe epilepsy in a patient with Turner syndrome mosaicism*. *Seizure*, 16: 261-265, 2007
2. Brown, W, Kesler S, et al. *Brain development in Turner syndrome: a magnetic resonance imaging study*. *Psychiatry Research*, 116:187-196, 2002

I potenziali evento-correlati (PE) nella valutazione dell'effetto di levetiracetam e carbamazepina sulle funzioni cognitive di pazienti adulti con epilessia di nuova diagnosi. Risultati preliminari di un trial randomizzato in aperto

Event-related potentials (ERPs) in the evaluation of the effect of levetiracetam and carbamazepine on cognitive functions in adult newly diagnosed epileptic patients. Preliminary results of an opened randomised trial

O. Castriota, M. Guido, R. Goffredo, T. Di Claudio, L.M. Specchio

Università degli Studi, Foggia

SUMMARY

Study aimed to evaluate the effects of levetiracetam (LEV) and controlled-release carbamazepine (CBZ-CR) on cognitive functions of newly diagnosed focal cryptogenic epilepsy patients by ERPs. 27 patients were randomised to LEV (13) and CBZ-CR (14). Patients underwent ERPs (CNV and P300) recordings and neuropsychological tests section before treatment (T0) and after 12 (T1) and 24 (T2) weeks. No significant differences were checked for ERPs parameters in both patients group.

Key-words: ERPs, Levetiracetam, Controlled-release carbamazepine

INTRODUZIONE

Ad oggi mancano studi sull'influenza dei farmaci antiepilettici ed in particolare dei nuovi farmaci antiepilettici, sulle funzioni cognitive. I pochi dati esistenti riguardano prevalentemente bambini e sono stati ottenuti impiegando tests psicometrici (1). I PE costituiscono un utile strumento per esplorare le funzioni cognitive sia in soggetti normali che in diverse patologie neurologiche come la demenza e l'epilessia (2). Scopo di questo studio è valutare l'effetto del LEV e della carbamazepina a rilascio-controllato (CBZ-CR) sulle funzioni cognitive di pazienti con epilessia di nuova diagnosi utilizzando i PE quali la contingent negative variation (CNV) e la P300.

MATERIALI E METODI

Pazienti con epilessia focale criptogenica di nuova diagnosi sono stati randomizzati in aperto per il trattamento con LEV o CBZ-CR. Il LEV e la CBZ-CR sono stati titolati nell'arco di 15 giorni fino a 1000 mg/die e 800 mg/die rispettivamente. La dose poteva essere, successivamente, modificata a seconda del giudizio clinico. L'EEG è stato registrato attraverso 3 elettrodi posti sullo scalpo (Fz, Cz, Pz) con riferimento biauricolare, secondo il sistema internazionale 10-20; i PE (paradigma oddball acustico) ed una batteria di tests psicometrici (matrici attentive, parole di Rey immediate e differite, trail making test A e B) sono stati eseguiti prima dell'inizio della terapia (T0), e dopo 12 (T1) e 24 (T2) settimane. Sono state

Tabella 1. Valori medi dei test psicometrici nei 2 gruppi di pazienti a T1 e T2.

LEV (CBZ)	REY I	REY D	MATRICI	TMT A	TMT B
T0	39,7 (37,6)	8,9 (8,2)	38,5 (42,3)	62 (39)	147 (112,8)
T1	43,8 (45,8)	10,7 (9,6)	44 (47,4)	70,9 (30,1)	143 (143,4)
T2	46,1 (48,5)	9 (9,2)	45,7 (43,8)	55,7 (41,3)	128,5 (120,8)
ONE-WAY ANOVA	N.S. (N.S.)				

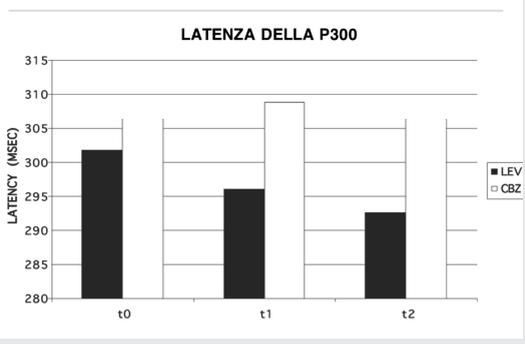
valutate la latenza e l'ampiezza della P300 e l'ampiezza della CNV. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'analisi della varianza ed il test di correlazione di Spearman.

RISULTATI

Sono stati reclutati 27 pazienti di cui 13 in LEV (8 maschi; età media $42 \pm 17,6$; frequenza critica a T0 $0,7 \pm 0,3$) e 14 in CBZ-CR (6 maschi; età media $38 \pm 14,4$; frequenza critica a T0 $1,3 \pm 1$). Tre pazienti del gruppo CBZ-CR sono usciti dallo studio (2 persi durante il follow-up ed 1 per rash cutaneo). Sono stati analizzati 24 pazienti (13 in LEV ed 11 in CBZ-CR). Entrambi i FAE sono stati efficaci nel ridurre le crisi: tutti i pazienti sono risultati liberi da crisi alla dodicesima settimana. Non sono emerse differenze statisticamente significative né dei punteggi dei test, né dei parametri dei PE (Tab.1). Tuttavia è emersa una tendenza, seppur non significativa, ad un aumento di latenza della P300 nel gruppo di pazienti trattati con CBZ-CR (Fig. 1).

CONCLUSIONI

I risultati dello studio dimostrano come l'utilizzo di LEV e CBZ-CR non causi, a breve termine, alterazioni significative delle funzioni cognitive rilevabili mediante i PE. Questi dati vengono, ulteriormente, confermati da quelli ottenuti mediante i tests psicometrici, dimostrando una sensibilità sovrapponibile tra questi ed i PE nel rilevare eventuali alterazioni cognitive. Ciò suggerirebbe la possibilità di

Figura 1. Tendenza all'aumento della latenza della P300 nel gruppo di pazienti in CBZ-CR.

utilizzare non solo i tests psicometrici, ma anche i PE come uno strumento accessorio per la valutazione degli effetti dei FAE sulle funzioni cognitive. L'aumento, seppur non significativo, della latenza della P300 nel gruppo in CBZ-CR potrebbe essere messo in relazione ad un ipotetico effetto inibitorio del farmaco, verosimilmente mediato dal blocco dei recettori NMDA a livello dei circuiti cortico-sottocorticali temporo-parietali (sedi delle funzioni attentive e della working memory) che costituiscono i generatori del potenziale stesso (3). La P300 potrebbe costituire una metodica neurofisiologia che evidenzia più precocemente, rispetto ai tests, le modificazioni farmaco-indotte di specifiche funzioni cognitive. È necessario un più vasto numero di pazienti nonché l'allungamento dei tempi di osservazione e l'utilizzo di posologie differenti per ottenere informazioni più consistenti sull'influenza di entrambi i farmaci sulle funzioni cognitive.

BIBLIOGRAFIA

1. Loring DW, Meador KJ. *Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children*. Neurology, 62: 872-877, 2004
2. Celebisoy N, Kisabay A, Gokcay F, Gokcay A. *Evaluating cognitive functions with visual and auditory number assays and P300 in children with epilepsy*. Brain Dev, 27:253-258, 2005
3. Bares M, Rektor I, Kanovsky P, Streitova H. *Cortical and subcortical distribution of middle and long latency auditory and visual evoked potentials in a cognitive (CNV) paradigm*. Clin Neurophysiol, 114:2447-2460, 2003

Voxel-based morphometry in pazienti con epilessia occipitale probabilmente sintomatica

Voxel-based morphometry in patients with probably symptomatic occipital epilepsy

M.F. de Leva*, L. Bilo*, R. Meo*, A. Aragri[§], A. Elefante[^], F. Tortora[^], F. di Salle[#], S. Striano*

*Centro Epilessia, [^]U.O. Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli; [^]Azienda Sanitaria Locale Napoli 1; [§]Dipartimento di Neuroscienze, Seconda Università di Napoli; [#]Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Pisa

SUMMARY

We performed voxel based morphometry (VBM) in 10 patients with probably symptomatic occipital epilepsy to evaluate differences in grey matter concentration (GMC). VBM analysis revealed focal areas of reduced GMC in occipital and frontal lobes, and, more interestingly, of increased GMC in midbrain tegmentum. These focal abnormalities localized along the visual pathways, probably are related to epileptic discharges arising from occipital lobes.

Key-words: Voxel based morphometry, Probably symptomatic epilepsy

INTRODUZIONE

I recenti progressi delle metodiche di neuroimaging hanno modificato in maniera sostanziale l'approccio classificativo alle sindromi epilettiche, rilevando anomalie prima misconosciute potenzialmente causa del processo di epilettogenesi.

Una delle tecniche più recenti è la voxel based morphometry (VBM), un'analisi volumetrica delle immagini RM dell'intero encefalo che rileva differenze di concentrazione o volume della sostanza bianca e/o grigia in gruppi di soggetti. L'obiettivo dello studio era valutare differenze di concentrazione della sostanza grigia mediante VBM in pazienti con epilessia probabilmente sintomatica del lobo occipitale.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 10 pazienti con epilessia probabilmente sintomatica del lobo occipitale definita in base a dati semeiologici, video-EEG e, ove disponibili, [¹⁸F] FDG-PET. Tutti i pazienti, con esame neurologico e pregresso

studio neuroradiologico nella norma, sono stati sottoposti a RM 1.5 T, negativa, da cui sono state acquisite le scansioni per lo studio VBM. I pazienti sono stati confrontati con un gruppo di 10 controlli, omogenei per sesso ed età. SPM99 è stato usato per il pre-processing delle immagini e la successiva analisi statistica voxel-based.

RISULTATI

L'analisi VBM ha rilevato aree di riduzione della concentrazione della sostanza grigia a livello dei lobi occipitale (aree di Brodmann 17 e 19) e frontale. Sono state inoltre rilevate aree di aumentata concentrazione di sostanza grigia a livello del tegmento del mesencefalo e del corpo genicolato laterale.

CONCLUSIONI

Non ci sono dati in letteratura di VBM nell'epilessia probabilmente sintomatica non temporale, gli studi finora pubblicati hanno riguar-

dato prevalentemente soggetti con epilessia temporale e sclerosi ippocampale.

La riduzione di concentrazione di sostanza grigia a livello occipitale da noi rilevata potrebbe essere “primitiva”, dovuta ad anomalia di sviluppo corticale, atrofia o alterato rapporto sostanza grigia/bianca, o “secondaria” all’attività epilettica, indotta da meccanismi eccitotossici (1-3).

È particolarmente interessante l’aumento di sostanza grigia a livello del tegmento mesencefalico, un’area implicata nel controllo della motilità oculare e che quindi potrebbe essere coinvolta nella diffusione di una scarica epilettica occipitale. Si potrebbe supporre una sorta di adattamento delle strutture mesencefaliche alle scariche parossistiche mediante un aumento delle arborizzazioni dendritiche e assonali (4).

L’analisi VBM ha evidenziato inoltre, aree di ridotta concentrazione di sostanza grigia a livello frontale che potrebbero essere correlate alla visione, una di queste sembra infatti corrispondere alla prefrontal lateral dorsal cortex implicata nella memorizzazione di compiti visuo-spaziali.

È necessario implementare il campione studiato ed estendere l’analisi VBM alla sostanza bianca, per definirne meglio i rapporti reciproci con la sostanza grigia, tuttavia possiamo trarre alcune conclusioni:

la maggior parte dei pazienti con epilessia focale è in realtà sintomatica;

le alterazioni anatomico-funzionali di una epilessia focale non sono limitate al focolaio, potendo interessare anche aree distanti ma funzionalmente correlate.

3. Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, et al. *Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis*. *Epilepsia*, 47:900-907, 2006
4. Betting LE, Mory SB, Li LM, et al. *Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies*. *Neuroimage*, 32:498-502, 2006

BIBLIOGRAFIA

1. Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, et al. *Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73:648-655, 2002
2. Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, et al. *Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy*. *Neuroimage*, 23:717-723, 2004

Video-EEG-fMRI

Video-EEG in functional MRI

V. Farinelli*, F. Benuzzi*, S. Meletti*, M. Pugnaghi*, P. Nichelli*, M. Serafini*

*Dipartimento Integrato di Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia; Nuovo Ospedale Civile Estense AUSL Modena; *Servizio di Fisica sanitaria, AUSL Modena

SUMMARY

Combined EEG-fMRI is a methodology which enables to identify regional blood flow variations (BOLD contrast) associated with specific EEG events. We aimed to develop a technique allowing to acquire video images during EEG-fMRI recordings. We used a magnet compatible EEG recordings system (Micromed, S.P.A, Italy) designed to minimize interferences due to magnetic fields. In order to record video images we used a shielded video-camera with a flexible arm secured to the Radio Frequency coil. Video signals were synchronized with neurophysiological data in order to achieve a real video-EEG recording. Although some decay of the EEG signal due to magnetic field artefacts, we obtained satisfactory results allowing a real video-EEG recording with video monitoring of the patient's face. Integration of EEG-fMRI data with video images permit to widen our knowledge of clinical events which may appear during the EEG recording.

Key-words: Video recording; Epilepsy, EEG, fMRI

INTRODUZIONE

La co-registrazione EEG-fMRI è una metodica in grado di identificare le variazioni del flusso ematico cerebrale regionale, attraverso il segnale BOLD (Blood Oxigenation Level Depend) in coincidenza ad uno specifico evento EEG.

In questi ultimi anni, questo tipo di registrazione è stato utilizzato per studiare epilessie focali e generalizzate, diventando una nuova tecnica sperimentale sia nel campo della clinica che della ricerca. L'obiettivo di questo studio è di definire una tecnica che permetta di acquisire immagini video simultaneamente all'EEG-fMRI. Per questo motivo, abbiamo progettato e utilizzato un sistema di video registrazione che permetta di acquisire immagini con una buona risoluzione e che interferisca il meno possibile sulle registrazioni EEG-fMRI

MATERIALI E METODI

Abbiamo utilizzato un sistema di registrazione EEG compatibile con la risonanza (Micromed

S.P.A, Italy) progettato per minimizzare le interferenze legate all'utilizzo dei campi magnetici rappresentati dai gradienti e dagli impulsi di radio frequenza (RF).

Per poter registrare le immagini video, utilizziamo una piccola telecamera che ha una dimensione di circa 2 cm³ ed è stata completamente schermata con nastro di rame, posizionata su di un braccio flessibile e orientabile e fissata sulla bobina. La telecamera è stata dotata di un sistema di illuminazione a raggi infrarossi (Led IR) che permette di eseguire riprese anche al buio.

Il segnale video raggiunge il PC di registrazione attraverso un cavo e un connettore schermato montato su un pannello di penetrazione della Gabbia di Faraday. Il segnale video analogico viene poi acquisito dal PC attraverso un "video grabber" standard collegato con l'interfaccia USB. L'alimentazione della telecamera e dell'illuminatore passa attraverso lo stesso connettore schermato. L'immagine video viene anche visualizzata su un monitor di controllo in consolle.

Il segnale video così acquisito è sincronizzato

con i segnali neurofisiologici in modo da ottenere una vera e propria registrazione video-EEG. Nel frattempo le immagini fMRI vengono acquisite in maniera simultanea alla registrazione EEG, con uno scanner MR 3T Philips Achieva System, utilizzando sequenze EPI single shot con TR = 3000 ms, VOXEL 3,59 x 3,59 x 4, FOV 230 x 230.

RISULTATI

Abbiamo effettuato 7 registrazioni video-EEG fMRI studiando soggetti con epilessie generalizzate e focali.

Pur avendo qualche degrado del segnale EEG, legato principalmente alla presenza di campi magnetici e qualche limite delle immagini video dovute principalmente all'inquadratura condizionata dal ridotto spazio disponibile, si è visto come i risultati siano pienamente soddisfacenti e permettano uno studio integrato fMRI e EEG. Minimo è anche il disturbo sulla qualità dell'immagine video durante l'emissione dei gradienti di acquisizione dell'immagine MR.

CONCLUSIONI

L'implementazione con registrazione Video delle acquisizioni EEG-fMRI permette di: correlare un evento EEG parossistico ad un'eventuale modificazione clinica (movimenti del capo, degli occhi, blinking palpebrali, movimenti oro-buccali e deglutizione); documentare artefatti da movimento del paziente all'interno dello scanner; avere un controllo costante sul paziente per garantire la massima sicurezza; rivedere più volte off-line uno stesso evento clinico.

Inoltre, la telecamera può essere orientata non solo verso il volto, ma anche verso altre parti del corpo in funzione delle necessità.

BIBLIOGRAFIA

1. Lemieux L, Allen PJ. Recording of EEG during fMRI experiments: patient's safety. *John Wiley&Sons.Inc* 38(6):943-952,1997
2. Allen PJ, Polizi G. Identification of EEG events in MR scanner: the problem of pulse artifact and a method of this subtraction. *Neuroimage, Academic Press*, 1999

Coregistrazione EEG-fMRI delle crisi di assenza in pazienti con juvenile absence epilepsy

EEG-fMRI coregistration of absence seizures in patients with juvenile absence epilepsy

M. Pugnaghi, F. Benuzzi, G. Monti, V. Farinelli, P. Nichelli, S. Meletti

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense, Modena

SUMMARY

Simultaneous coregistration of EEG and fMRI (EEG-fMRI) is a new methodology which enables to identify changes in cerebral blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal related to specific EEG events. Our objective is to describe BOLD dynamics during absence seizures in patients with Juvenile Absence Epilepsy (JAE). Methods: we studied two patients with JAE, without antiepileptic drug at the time of scanning. Scalp EEG was recorded by means of a 32 channels MRI-compatible EEG recording system. Functional data were acquired with a 3T Philips Achieva system. Event-related analysis was performed on functional data with SPM2 software. Results: seven and 13 absence seizures were recorded in the two patients. BOLD temporal dynamics showed activations in thalamus, medial temporal regions and pre-frontal cortex. Furthermore we observed deactivations in brainstem, caudate nuclei and widespread cortical regions, including precuneus, posterior parietal areas and pre-frontal cortex. Conclusion: We found cortical-subcortical BOLD network mostly overlapping of what previously described in GSWD of IGE. In addition we observed BOLD variations in brainstem and medial temporal regions not previously reported. We speculate that these data could be in relation to occurrence of absence seizures rather than GSWD and/or to the presence of complex absences with post-ictal oral automatisms.

Key-words: EEG-fMRI, Absence Seizures, Juvenile Absence Epilepsy

INTRODUZIONE

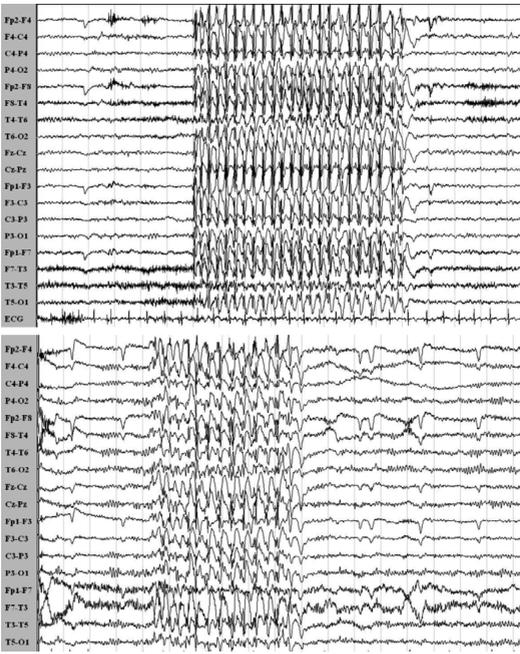
La coregistrazione EEG-Risonanza magnetica funzionale (EEG-fMRI) è una metodica che permette di studiare la variazione del flusso ematico tissutale cerebrale attraverso il segnale BOLD (blood oxygenation level dependent) in relazione ad anomalie EEG parossistiche. Descriviamo le variazioni del segnale BOLD in due pazienti con epilessia generalizzata idiopatica sottoposti a registrazione simultanea EEG-fMRI durante crisi di assenza.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato due pazienti femmine (O.H, 15 anni e M.M, 38 anni) con epilessia genera-

lizzata idiopatica (epilessia con assenza giovanile) che non assumevano terapia anticomiziale al momento dell' esame. Entrambe hanno una storia di crisi convulsive occasionali ed episodi pluriquotidiani di sospensione del contatto, ad esordio nell'adolescenza. Sono state sottoposte a monitoraggio video-EEG lo stesso giorno della coregistrazione EEG-fMRI che ha documentato frequenti bouffes di anomalie parossistiche generalizzate a tipo punta-onda a 3 Hz della durata da 4 a 8 secondi (Fig. 1). Tali anomalie erano costantemente associate sul piano clinico a perdita di coscienza e seguite da brevi e discreti automatismi oro-alimentari (lip-smacking, deglutizione). L'EEG di scalpo è stato registrato con un sistema a 32 canali RM-compatibile (Micromed S.p.A, Italia). I dati funzionali sono stati acquisiti con RM a 3T

Figura 1. EEG delle due pazienti (in alto O.H. e in basso M.M.) che mostra crisi di assenza caratterizzate da anomalie parossistiche generalizzate a tipo PO a 3 Hz.

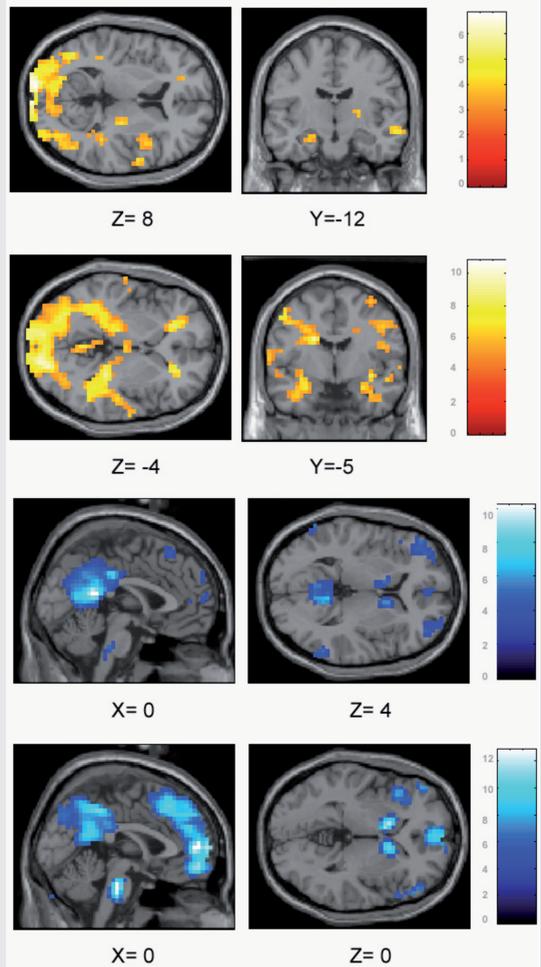


Philips Achieva system (TR = 3000 ms), utilizzando 30 sezioni assiali contigue dello spessore di 4 mm (matrice 64 x 64) durante due sessioni della durata di 10 minuti l'una con registrazione EEG simultanea in continuo. Abbiamo svolto l'analisi evento-relata dei dati funzionali con il software SPM2, utilizzando la funzione emodinamica standard (HRF).

RISULTATI

Nelle due pazienti abbiamo registrato rispettivamente 7 e 13 crisi di assenza (durata media 5 secondi). I dati funzionali hanno evidenziato un incremento del segnale BOLD (attivazioni) a livello del talamo bilaterale, amigdala-ippocampo, polo temporale e corteccia prefrontale. Abbiamo osservato inoltre diminuzione del segnale BOLD (deattivazioni) a livello del tronco encefalico (formazione reticolare pontina), nucleo caudato bilaterale e aree corticali diffuse, in particolare precuneo, regione

Figura 2. Attivazioni (scala di rosso) e deattivazioni (scala di blu). In alto: paziente M.M. $p > 0,001$ non corretto, $k = 5$. In basso: paziente O.H. $p > 0,05$ corretto, $k = 8$.



parietale posteriore e corteccia prefrontale bilateralmente (Fig. 2).

CONCLUSIONI

Abbiamo documentato un network anatomico-funzionale correlato all'attività EEG epilettiforme in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica che è in gran parte sovrapponibile a quanto riportato in letteratura (1-3). I nostri dati evidenziano inoltre attivazioni/deattivazioni a livello di regioni del tronco encefalico e

temporo-mesiali non precedentemente descritte. Tali attivazioni/deattivazioni potrebbero essere in relazione alla co-registrazione di vere e proprie crisi di assenza piuttosto che di anomalie intercritiche e/o alla presenza di assenze complesse con automatismi post-critici o alimentari.

BIBLIOGRAFIA

1. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, et al. *Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures*. Ann Neurol, 53:663-667, 2003
2. Labate A, Briellmann RS, Abbott DF, et al. *Typical childhood absence seizures are associated with thalamic activation*. Epileptic Disord, 7(4):373-377, 2005
3. Laufs H, Lengler U, Hamandi K, et al. *Linking generalized spike-and-wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures*. Epilepsia, 47(2):444-448, 2006

Epilessie del lobo frontale: studio della lateralizzazione del linguaggio mediante risonanza magnetica funzionale

Frontal lobe epilepsy: a functional magnetic resonance study of language lateralization

G. Zoccatelli*, M. Cavallin°, L.G. Bongiovanni°, N. Rizzuto°, B. Dalla Bernardina°, A. Beltramello*, F. Alessandrini*

*Dipartimento di Neurochirurgia, Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Maggiore, Verona; °Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università degli Studi, Verona

SUMMARY

Identification of the brain regions contributing to different language-related functions in patients with intractable frontal lobe epilepsy, may help in the pre-surgical identification of cortical and subcortical speech areas. A non-invasive procedure that may provide better spatial resolution and intrahemispheric localization, compared to the Wada test, is functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). Determination of the degree of non-dominant hemisphere contributions to language is particularly important in patients with intractable epilepsy, prior to surgical resection of the epileptogenic foci. Epilepsy is associated with brain dysfunction and/or tissue damage to varying degrees, and it has been suggested that re-organization of language functions may occur quite often among this population.

Key-words: Frontal epilepsy, functional magnetic resonance (fMRI), Lateralization index (LI)

INTRODUZIONE

L'identificazione delle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione linguistica nei pazienti con epilessia intrattabile del lobo frontale, rappresenta una tappa fondamentale della pianificazione pre-chirurgica. L'imaging con risonanza magnetica funzionale (fMRI) viene considerato il "gold standard" delle procedure diagnostiche non invasive, e si distingue da altre procedure, come il test di Wada, per la miglior risoluzione spaziale e capacità di localizzazione interemisferica. L'epilessia è spesso associata a disfunzioni cerebrali e danni tessutali di vario genere, che possono portare ad una riorganizzazione delle funzioni linguistiche in questo tipo di pazienti.

Determinare il grado di coinvolgimento linguistico dell'emisfero non dominante, diventa quindi particolarmente importante nei pa-

zienti con epilessia farmaco-resistente prima dell'asportazione chirurgica del focus epilettogeno (1,2).

MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 20 pazienti con epilessia del lobo frontale sintomatici e presunti sintomatici, attraverso l'utilizzo di 5 compiti linguistici (3 specifici per l'area di Broca e 2 per l'area di Wernicke) con fMRI ad alto campo (3 tesla). Tutti i pazienti erano destrimani, sottoposti a monitoraggio con video-EEG. In particolare è stato calcolato l'indice di lateralizzazione (IL) delle aree corticali attivate. Il valore di IL, basato sull'estensione spaziale e l'ampiezza delle attivazioni, ha permesso di classificare la lateralizzazione emisferica per il processamento linguistico in tutti i pazienti.

Figura 1. Attivazioni corticali e relativo time-course del segnale fMRI durante compiti di generazione verbale in 3 pazienti con epilessia del lobo frontale: A) attivazione del giro frontale inferiore sinistro vicino a cavità poroencefalica, B) attivazione del giro frontale inferiore destro, C) attivazione bilaterale del giro frontale medio.

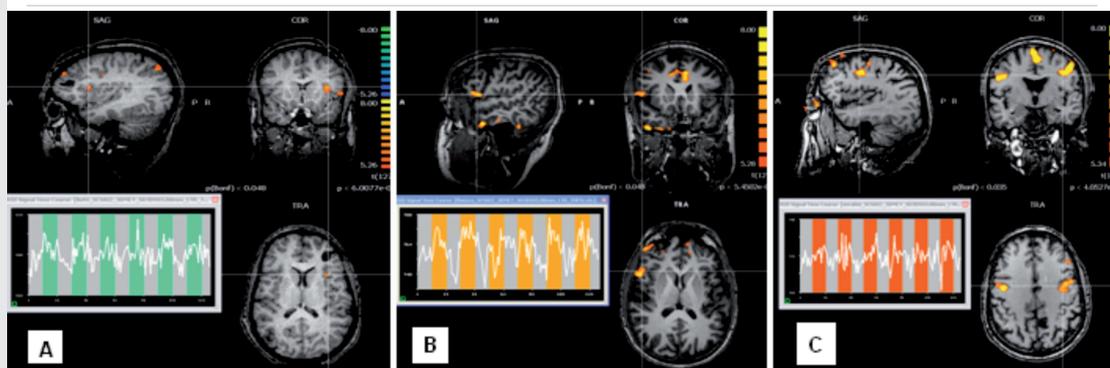
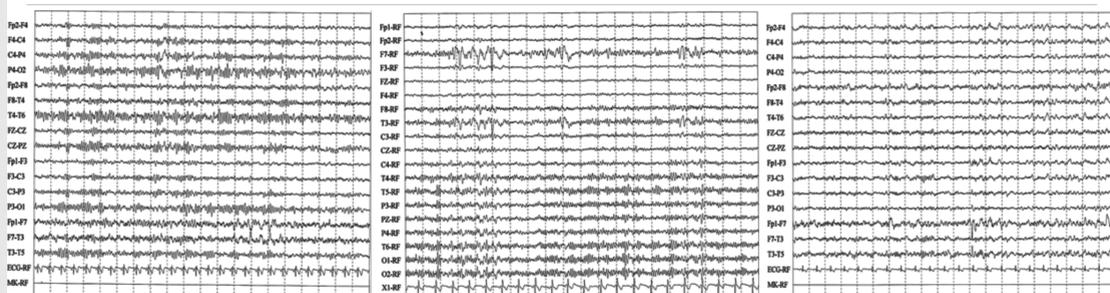


Figura 2. Tracciati EEG relativi ai 3 pazienti epilettici.



RISULTATI

Sia nei pazienti sintomatici con patologia insorta in età infantile che nei pazienti presunti sintomatici con focolaio epilettogeno a sinistra e crisi persistenti e refrattarie al trattamento farmacologico, la lateralizzazione emisferica del linguaggio è risultata mista (Figg. 1, 2).

CONCLUSIONI

La lateralizzazione anomala del linguaggio può essere legata sia all'insorgenza precoce di patologie focali in vicinanza delle strutture corticali deputate all'elaborazione del linguaggio, sia all'effetto di fenomeni 'funzionali' locali come crisi focali ripetute e poco controllate dalla terapia.

La pianificazione di un eventuale intervento chirurgico per le forme farmaco-refrattarie può quindi essere proposto in presenza di una lateralizzazione mista o controlaterale alla sede del focolaio epilettogeno (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Vikingstad EM, Cao Y, Thomas AJ, Johnson AF, et al. *Language hemispheric dominance in patients with congenital lesions of eloquent brain.* Neurosurgery, 47(3) 562-570, 2000
2. Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, et al. *Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients.* Neuroimage, 18(2): 406-407, 2003
3. Springer JA, et al. *Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a fMRI study.* Brain, 122(pt 11): 203-246, 1999

Dinamica temporale del segnale bold in corso di crisi di assenza: uno studio di co-registrazione EEG-fMRI

Bold temporal dynamics in absence seizures: an EEG-fMRI coregistration study

F. Benuzzi, M. Pugnaghi, V. Farinelli, P. Nichelli, S. Meletti

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense, Modena

SUMMARY

Recent studies have demonstrated BOLD signal changes related to interictal generalized spike-wave discharge discharges in idiopathic generalized epilepsy (IGE) describing a cortical-subcortical network. Our objective is to describe BOLD dynamics and its temporal variations during absence seizures in patients with IGE. Method: We studied two patients with IGE and Juvenile Absence Epilepsy. Scalp EEG was recorded by means of a 32 channels MRI-compatible EEG recording system. Functional data were acquired with a 3T Philips Achieva MR system. Event-related analysis was performed using absence seizures as regressors convolved with seven standard hemodynamic response function (HRF) starting at: -9, -6, -3 second before EEG onset of absence seizures, time 0 (onset), and +3, +6, +9 second after it. Results: Temporal analysis showed pre-ictal activations in frontal and parieto-occipital cortex. At seizure onset, activations were evident in thalamus, basal ganglia and mesial temporal regions. Deactivations were observed in precuneus from 6 sec before to 9 sec after the seizure onset, and in brainstem, caudate nuclei, anterior cingulate until 6 sec after it. Conclusion: Temporal analysis of absence seizures showed pre-ictal involvement of cortical regions (frontal cortex and precuneus). Then we observed an extended cortical-subcortical network including thalamus, basal ganglia, temporal mesial regions and brainstem. The involvement of these regions started at seizure onset and persisted many seconds after its end.

Key-words: EEG-fMRI, Absence Seizures, BOLD response

INTRODUZIONE

Nello epilessie generalizzate la co-registrazione EEG-fMRI ha dimostrato che le modificazioni neuro vascolari in relazione ad anomalie "intercritiche" si distribuiscono in un network diffuso di regioni corticali e sottocorticali (1-3). Scopo del presente lavoro è di indagare le modificazioni fMRI in relazione a vere e proprie crisi di assenza ed analizzare le modificazioni temporali pre, peri e post ictali delle crisi di assenza.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati i pattern funzionali associati a crisi di assenza in due pazienti affette da

epilessia generalizzata idiopatica (epilessia con assenza giovanile), O.H. (F, 15 anni) ed M.M. (F, 38 anni). Lo stesso giorno della sessione di EEG-fMRI le pazienti sono state sottoposte a monitoraggio video-EEG con registrazione di crisi di assenza (PO 3 Hz). La registrazione EEG nel corso dell'esame funzionale è stata effettuata mediante un sistema a 32 canali MR-compatibile (Micromed S.p.A, Italia). I dati funzionali sono stati acquisiti mediante una apparecchiatura Philips Achieva 3T. Sono state registrate per ogni paziente due sessioni di acquisizione di 200 volumi funzionali, (30 sezioni assiali contigue di 4 mm di spessore; TR = 3000 ms; matrice di acquisizione 64 x 64). L'analisi dell'andamento temporale è stata condotta utilizzando come regressori le assenze EEGrafiche modellate con sette

Figura 1. a) incrementi e b) decrementi del segnale BOLD nella paziente M.M; 0 indica l'esordio dell'assenza EEG; $p < 0.0001$ (non corretto); $k > 5$ voxel.

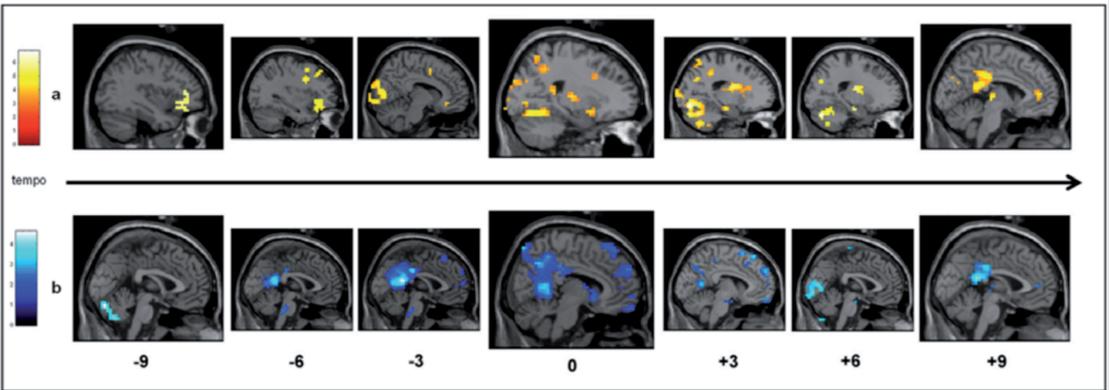
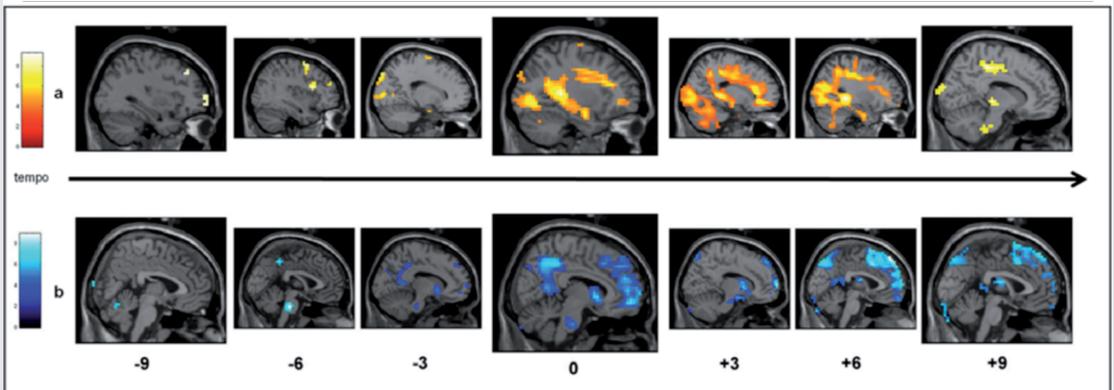


Figura 2. a) incrementi e b) decrementi del segnale BOLD nella paziente O.H.; 0 indica l'esordio dell'assenza EEG; $p < 0.005$ (corretto); $k > 5$ voxel.



differenti curve HRF ad inizio a -9, -6, -3s prima dell'esordio EEG della crisi di assenza; a 0 s (esordio EEG) e +3, +6, +9 s dopo l'inizio dell'assenza

RISULTATI

Nelle due pazienti abbiamo registrato rispettivamente 7 e 13 crisi di assenza (durata media 5 secondi). I pattern funzionali registrati erano sovrapponibili nelle due pazienti (omogeneità inter-individuale) e nelle due sessioni (omogeneità intraindividuale).

Incrementi del segnale BOLD erano già registrabili nel periodo pre-ictale (-9, -6s) nelle

regioni frontali laterali ed orbitarie di entrambi gli emisferi (Fig. 1a e Fig. 2a). Successivamente (-3s), il pattern si arricchisce e comprende porzioni più alte della corteccia, frontali, parietali ed occipito-temporali. In concomitanza delle assenze EEG, i cluster sono ampi, diffusi e comprendono vaste porzioni del cervelletto, delle regioni temporo-mesiali nonché strutture sottocorticali (talamo e nuclei della base). Il pattern funzionale non si modifica sostanzialmente a +3 e +6 s. A +9s permangono clusters localizzati nel talamo e nelle regioni cerebrali posteriori. L'analisi dei decrementi del segnale BOLD (Fig. 1b e Fig. 2b) ha mostrato un precoce e prolungato interessamento della regione del precuneo; tale

cluster è infatti registrabile da -6s prima fino a +9s dopo l'esordio EEG della crisi. Si registrano inoltre cluster significativi nei nuclei della base (caudato), nel cingolo anteriore e nel ponte che permangono fino a +6s dopo l'inizio dell'assenza.

CONCLUSIONI

I dati documentano un complesso pattern cortico-sottocorticale di incrementi e decrementi BOLD, in parte simile a quanto documentato da studi precedenti su anomalie generalizzate "intercritiche". L'analisi della dinamica temporale sembra documentare un precoce interessamento di regioni corticali (corteccia frontale e precuneo) che precede l'esordio EEG dell'assenza, seguito da un prolungato coinvolgimento di vaste regioni corticali e sottocorticali incluso talamo, nuclei della base, amigdala e formazione reticolare pontina che si protraggono per diversi secondi dal termine della crisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Aghakhani Y, Bagshaw AP, BeÄnar CG, Hawco C, et al. *fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy*. Brain, 127:1127-1144, 2004
2. Hamandi K, Afraim Salek-Haddadi A, Helmut Laufs H, Liston A, et al. *EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies*. NeuroImage, 3:1700-1710, 2006
3. Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, et al. *Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain*. PNAS, 102(42):15236-15240

Studio con spettroscopia di risonanza magnetica cerebrale ($^1\text{H-MRS}$) in pazienti con vaste aree di eterotopia sottocorticale ed epilessia

Brain magnetic resonance spectroscopic imaging ($^1\text{H-MRSI}$) in patients with large areas of subcortical heterotopia and epilepsy

B. Mostacci*, F. Bisulli*, C. Tonon*, R. Lodi*, B. Barbiroli*, F. Oppi*, R. Gallassi*, I. Naldi*, A. Baruzzi*, P. Tinuper*

*Dipartimento di Scienze Neurologiche; *Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

We used proton magnetic resonance spectroscopic imaging in four patients with subcortical heterotopia (SH) and epilepsy with good seizure control. Three patients did not show significant metabolic abnormalities in correspondence with the lesions nor in the normal cortex. A reduction in the neuronal marker NAA within the lesion was found in the patient with the longest history of epilepsy and the major frequency of seizures. These preliminary findings suggest that the good prognosis of epilepsy and the absence of significant cognitive impairment in our patients are associated with a normal metabolic function of the SH cells.

Key-words: Subcortical heterotopia, $^1\text{H-MRSI}$

INTRODUZIONE

L'eterotopia sottocorticale (ES) è un disordine della migrazione neuronale caratterizzato da noduli di sostanza grigia che si estendono nella sostanza bianca sottocorticale dai ventricoli alla corteccia e che si associa frequentemente ad epilessia. Abbiamo osservato pazienti con ES ed epilessia con un controllo relativamente buono delle crisi ed un profilo neuropsicologico normale, a fronte di alterazioni radiologiche importanti (dissociazione clinico-radiologica). Abbiamo studiato con spettroscopia di risonanza magnetica del protone ($^1\text{H-MRS}$) quattro di questi pazienti, per valutare se alla relativa benignità del disturbo corrisponda una normale funzionalità tissutale anche all'interno dell'area eterotopica.

MATERIALI E METODI

Quattro pazienti con ES ed epilessia in trattamento (2 femmine, età media: 43 anni, range 35-50) sono stati sottoposti a $^1\text{H-MRS}$ cerebrale a voxel singolo. L'esame è stato effettuato con sistema RM di 1.5 Tesla, utilizzando la sequenza di localizzazione PRESS. In ogni paziente sono stati studiati due volumi di interesse, uno nella ES e l'altro nella corteccia normale alla RM convenzionale.

RISULTATI

Una storia familiare di epilessia era presente in una paziente. Fattori di rischio pre-perinatali erano riportati in un caso. Lo sviluppo psicomotorio è stato normale in tutti i pazienti. L'età media di esordio delle crisi era 18 anni (range 5-26 anni). Le crisi erano focali in due pazienti,

focali con secondaria generalizzazione negli altri due. Due pazienti erano liberi da crisi rispettivamente da 5 e 8 anni (follow-up medio dall'esordio: 23 anni, range 6-33). Due pazienti avevano crisi plurimensili. All'esame obiettivo due pazienti mostravano una asimmetria faciale e del cranio e strabismo. La valutazione neuropsicologica nei tre pazienti non ha mostrato un deterioramento globale, solo alcune singole prove sono risultate ai limiti di norma. Alla RM cerebrale tutti e quattro i pazienti presentavano ES "giganti", localizzate nelle regioni temporo-parieto-occipitali dell'emisfero di destra. Nella prima paziente si associava sclerosi ippocampale sinistra; nella terza si associavano agenesia del corpo calloso e iposviluppo dell'ippocampo di destra; nel quarto si associavano eterotopia nodulare subependimale occipitale destra e subependimale a banda temporale periventricolare destra. L'EEG critico (disponibile per due pazienti) e intercritico hanno mostrato anomalie aspecifiche ed epilettiche congrue con la sede dell'eterotopia. La ¹H-MRS è stata eseguita a distanza di 5 e 8 anni dall'ultima crisi nei primi due pazienti, di 7 giorni nella terza, di 11 giorni nel quarto. L'esame ha fatto rilevare un aumento del marker gliale, mio-inositolo (da +24 +26%), in tre pazienti. Nel quarto paziente era presente una riduzione (-24%) di N-acetil-aspartato, marker di integrità e densità neuronale.

CONCLUSIONI

Lo studio con ¹H-MRS ha mostrato in tutti i pazienti normali caratteristiche metaboliche a livello della corteccia normale alla RM convenzionale. In tre casi, nel tessuto eterotopico, erano presenti segni di attivazione gliale, in assenza di degenerazione e/o perdita neuronale. Questo pattern metabolico è in linea con quanto riportato da altri Autori (1, 2) e potrebbe spiegare la relativa benignità dell'epilessia e l'assenza di disturbi cognitivi significativi in questi pazienti. Un quadro di disfunzione neuronale nella sede della SE è stato rilevato unicamente nel paziente con la storia di epilessia più lunga, con diverse malformazioni associate e con la maggior frequenza di crisi.

L'esiguità del campione non ci permette di trarre conclusioni definitive. Amplieremo la nostra casistica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, et al. *Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy*. *Neurology*, 48(4):1018-1024, 1997
2. Widjaja E, Griffiths PD, Wilkinson ID. *Proton MR spectroscopy of polymicrogyria and heterotopia*. *AJNR*, 24(10):2077-2081, 2003

Rapporti tra neurochirurgia ed epilettologia in età evolutiva: quali sono le aree di collaborazione?

The collaboration between neurologist and neuro-surgeon in child epilepsy

G. Prato, F. Pinto, F. Fazzini*, G. Piattelli*, A. Consales*, A. Rossi[§], M. Mancardi, M.G. Baglietto, P. Nozza[^], M.L. Garrè[°], A. Cama*, R. Gaggero

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Riabilitazione, Unità Semplice Epilessia, U.O. Neuropsichiatria Infantile, *U.O. Neurochirurgia, °Unità Semplice Neuro-oncologia, §Servizio Neuroradiologia, ^Servizio Anatomia Patologica, Istituto "G. Gaslini", Genova

SUMMARY

In paediatric age epileptologist and neurosurgeon are often involved in the treatment of the epilepsy secondary to brain lesions. Cases series observed in the period from 1 jan 04 to 31 dec 07 was reviewed: 72 cases, 38 males, aged < 3 yrs in 19, from 3 to 12 in 43 and > 12 in 10. Tumors 23 (ganglioglioma 6, DNET 3, glial 3, other 11) cortical dysplasia 18 (25%), tuberous sclerosis 7 (10%), other cortical malformations 7. Surgical intervention in 28 (23 for tumors). Epilepsy evolution: remission 45 (55.5%), severe epilepsy 19 (26%). Outcome much more favourable in operated cases (82% seizures free) compared not operated (remission only 41%). Moreover epilepsy secondary to brain tumours shows a good outcome (83%). But 30% of cases with cortical dysplasia are controlled with AED.

Key-words: Child epilepsy, Brain tumors, Cortical dysplasia, Neurosurgery

INTRODUZIONE

Le aree di collaborazione e di interazione tra clinico epilettologo e neurochirurgo (NCH) in età pediatrica sono diverse, alcune più conosciute (il trattamento chirurgico delle forme farmacoresistenti) (1, 2), altre meno note (la terapia medica delle epilessie secondarie a tumori cerebrali).

Lo studio valuta la casistica osservata in collaborazione tra epilettologo e NCH nell'ambito del Dipartimento di Neurologia dello Sviluppo e di Riabilitazione dell'Istituto "G. Gaslini" di Genova.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati tutti i casi valutati in collaborazione nel periodo dal 01-01-04 al 31-12-07. L'iter diagnostico è stato il seguente anamnesi mirata, EEG, RM morfologica in tutti i

casi; video-EEG in 53, RM funzionale in 11; valutazione neuropsicologica 61; in 9 dei casi trattati chirurgicamente esame EEG corticografico intraoperatorio; valutazione neuropatologica del tipo di lesione in 29; studio genetico in 11.

RISULTATI

Settantadue casi, di cui 39 (54%) provenienti dalla Unità Semplice Epilessia e 33 (46%) dal servizio di Neurochirurgia. Maschi 38, femmine 34. Età: < 3 anni 19, 3-6 anni 12, 6-12 anni 31, > 12 anni 10. Tumori 23 (32%) di cui 3 DNET, 6 gangliogliomi, 3 tumori gliali, 11 altri tumori; displasie corticali 18 (25%), sclerosi tuberosa 7 (10%), altre malformazioni corticali 7 (10%), sclerosi temporale mesiale (STM) 5 (7%), cisti aracnoidee 5 (7%), esiti patologia ipossi-ischemica 2, esiti di encefalite, cavernomi. Al momento della prima valutazione: a) epile-

sia di grado severo in 54 casi: > 1 crisi/settimana per almeno due mesi; b) epilessia di grado lieve in 18: < 10 crisi (esordio di epilessia). Solo in 2 le crisi sono comparse dopo l'intervento. Intervento chirurgico in 28 casi (39%): 20 di questi con epilessia di grado severo. In 23 (82%) per tumori, in 5 per anomalie di sviluppo. Evoluzione dell'epilessia (follow-up tra 6 e 48 mesi): al momento dell'ultimo controllo in 40 (55.5%) remissione delle crisi, in 19 (26%) epilessia grave persistente e in 13 (18%) epilessia di grado modesto (< 3 crisi/6 mesi). L'evoluzione dell'epilessia è stata migliore nei 28 operati: 22 di questi (78%) sono liberi da crisi. Corso della epilessia particolarmente favorevole nei pazienti con tumori: 19 su 23 (83%) operati sono liberi da crisi. Al contrario solo in 18 tra i 44 casi non operati (41%) le crisi sono controllate e 18 (41%) presentano ancora una epilessia grave. Cinque casi su 18 con displasie corticali e 5 su 7 con sclerosi tuberose sono liberi da crisi con la sola terapia farmacologica.

CONCLUSIONI

In un periodo di 4 anni sono stati valutati 72 casi con epilessia e lesioni cerebrali; le patologie prevalenti sono i tumori e le anomalie di sviluppo cerebrale (displasie focali e altre malformazioni).

Tra i tumori prevalgono i gangliogliomi e i DNET, ma si osservano forme rare, quali il carcinoma neuroepiteliale disembrionogenico e l'epitelioma angiocentrico.

Oltre un terzo dei casi è stato operato, soprattutto per tumori. In questi casi evoluzione favorevole dell'epilessia (remissione: 78%); da rilevare che in 9 casi l'intervento è stato eseguito con l'ausilio della EEGrafia intraoperatoria. Si conferma quindi la favorevole evoluzione post-chirurgica dell'epilessia associata a tumori (3-5).

Un terzo circa dei casi presentava epilessia secondaria a displasie focali e altre anomalie di sviluppo. In una parte di questi, circa 30%, è stato possibile ottenere un controllo delle crisi con la sola terapia farmacologica. Solo alcune delle altre displasie sono state operate, a causa

della difficoltà di localizzare l'area epilettogena (lesioni estese, multifocalità, necessità di indagini EEG invasive ulteriori).

BIBLIOGRAFIA

1. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. *Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures*. *Epilepsia*, 49:65-72, 2008
2. Kan P, Van Orman C, Kestle JR. *Outcomes after surgery for focal epilepsy*. *Childs Nerv Syst*, 24:587-591, 2008
3. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, et al. *Epilepsy surgery in children: outcomes and complications*. *J Neurosurg Pediatrics*, 1:277-283, 2008
4. Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, et al. *Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features*. *Neurology*, 62:2270-2276, 2004
5. Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, Volpi L. *Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children*. *J Neurosurg*, 102:288-293, 2005

Due casi di encefalopatia epilettica da amartoma ipotalamico trattati con gamma knife

Two cases of hypothalamic hamartoma associated with epileptic encephalopathy approached with gamma knife surgery

M. Vedovello*, P. Borelli*, M. Gerosa*, A. Nicolato*, P. Foroni*, B. Santini*, N. Rizzuto*, L.G. Bongiovanni*

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Verona; *Istituto di Neurologia Clinica, Verona; †Istituto di Neurochirurgia, Verona

SUMMARY

Hypothalamic hamartoma is a benign tumor typically associated with gelastic seizures which, in the most severe cases, may result in a proper epileptic encephalopathy. We present two cases of hypothalamic hamartoma successfully approached with gamma knife surgery, a very promising treatment, both in term of safety and effectiveness, for such a kind of lesions. This approach is a valid alternative to the traditional surgery.

Key-words: Hypothalamic hamartoma, Gelastic seizures, Gamma knife surgery

INTRODUZIONE

La radiocirurgia con gamma knife, laddove le dimensioni e la localizzazione della lesione ne consentano l'applicabilità, si sta proponendo come trattamento alternativo alle più tradizionali tecniche chirurgiche nel trattamento di epilessia da amartoma ipotalamico (1).

MATERIALI E METODI

Presentiamo due casi di encefalopatia epilettica da amartoma ipotalamico. Il primo, un ragazzo di 28 anni, che dall'età di 3 anni presenta crisi diurne pluriquotidiane di tipo gelastico e crisi focali complesse con aura uditiva e rara secondaria generalizzazione, entrambe farmacoresistenti, che è stato sottoposto per amartoma ipotalamico del tuber cinereum ad una "staged radiosurgery" mediante gamma knife. Il secondo, un ragazzo di 30 anni, che è giunto alla nostra osservazione all'età di 8 anni per epilessia sintomatica sostenuta da lesione ipo-

talamica, caratterizzata da crisi gelastiche farmacoresistenti a frequenza plurisettimanale, talora con secondaria generalizzazione, sottoposto ad un unico ciclo di gamma knife.

RISULTATI

Dopo il primo ciclo di trattamento, il primo paziente ha presentato un periodo di sette mesi libero da crisi, con ricomparsa successiva dei soli episodi focali complessi a frequenza ridotta di più del 50%. A due anni di follow-up dal secondo stadio radioterapico, il paziente riferisce un solo episodio critico focale complesso. Il secondo paziente ha presentato dopo il trattamento, effettuato nel giugno del 2007, cinque episodi critici esclusivamente di tipo gelastico e di breve durata. In entrambi casi al controllo neuroradiologico non vi sono state modificazioni morfo-volumetriche della lesione ipotalamica.

CONCLUSIONI

I casi presentati concordano con le ultime evidenze sulla pari efficacia e allo stesso tempo sulla maggior sicurezza a breve termine della radiocirurgia con gamma knife, rispetto alla chirurgia tradizionale nel trattamento di amartomi ipotalamici responsabili di epilessia severa (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Régis J, Scavarda D, Tamura M, et al. *Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery*. Childs Nerv Syst, 22:881-895, 2006
2. Régis J, Scavarda D, Tamura M, et al. *Gamma Knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas*. Semin Pediatr Neurol, 14:73-79, 2007

Alterazione del sistema dei cannabinoidi endogeni nel liquido cerebrospinale di pazienti affetti da epilessia parziale di nuova diagnosi

The endocannabinoid system is dysregulated in untreated partial epilepsy: CSF findings

A. Romigi, M. Bari, F. Placidi, M.G. Marciani, F. Torelli, F. Izzi, C. Prosperetti, S. Zannino, M. Maccarrone

Dipartimento di Neuroscienze e Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche, Università degli Studi Tor Vergata, Roma

SUMMARY

Experimental evidence shows that the administration of the endocannabinoid anandamide (AEA) can antagonize epileptic discharges in the hippocampal tissue of animal models. In this report, we measured the levels of AEA and the levels of the other endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the cerebrospinal fluid (CSF) of drug-naïve patients with partial epilepsy. We found a significant reduction of AEA (down to ~20%) in the CSF of epileptic patients compared with healthy controls ($P < 0.01$). Instead, 2-AG levels were not affected ($P = 0.48$) and no correlation was found between AEA and either disease duration or patient age. Our results support the hypothesis of a different involvement of endocannabinoids in epilepsy.

Key-words: Endocannabinoids, Anandamide, 2-arachidonoylglycerol, Partial epilepsy

INTRODUZIONE

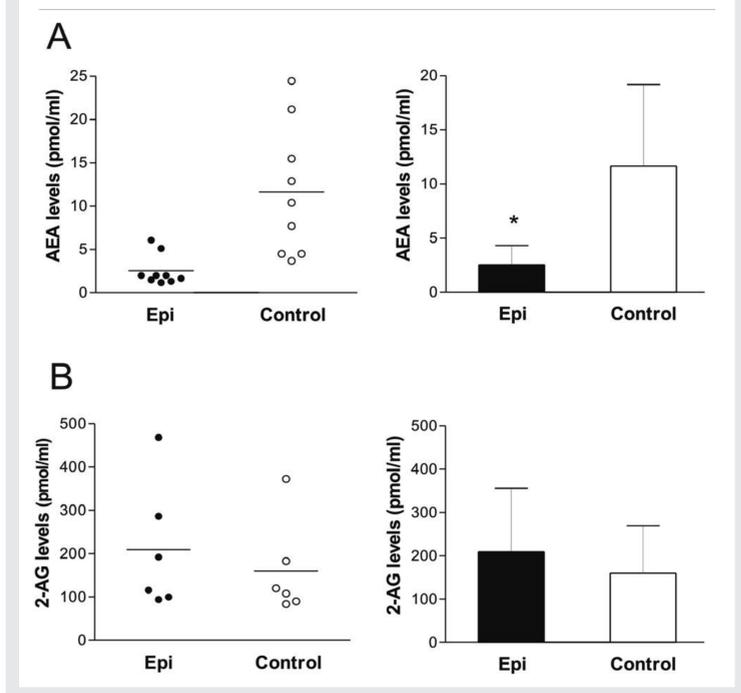
Il sistema degli endocannabinoidi appare strettamente correlato all'eccitabilità neuronale e alterato in corso di diverse patologie neurologiche croniche (ad esempio emicrania, patologie neurodegenerative, infiammatorie e psichiatriche). Gli endocannabinoidi più studiati in tali contesti sono rappresentati dall'arachidonil-etanolamide (anandamide, AEA) e dal 2-arachidonilglicerolo (2-AG). Il recettore per gli endocannabinoidi maggiormente espresso a livello del sistema nervoso centrale è il sottotipo CB1 (1). In particolare, recenti studi hanno dimostrato che alti livelli di AEA e 2-AG risultano protettivi in modelli sperimentali di epilessia (2, 3); in uno studio in vivo su pazienti epilettici farmacoresistenti sottoposti a chirurgia dell'epilessia è stata altresì riscontrata una ridotta espressione tissutale

dei recettori CB1 a livello dell'ippocampo (4). Nel nostro studio sono stati dosati i livelli liquorali degli endocannabinoidi AEA e 2-AG in pazienti affetti da epilessia parziale non in trattamento farmacologico, al fine di dimostrare un possibile coinvolgimento nella patogenesi dell'epilessia.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati 13 pazienti (10 femmine, 3 maschi, età media: 47 ± 15 anni) affetti da epilessia parziale secondo i criteri ILAE (di cui 12 affetti da forme criptogenetiche e una da forma sintomatica), ricoverati presso la Clinica Neurologica del Policlinico di Tor Vergata di Roma. I pazienti non erano in trattamento farmacologico e risultavano liberi da crisi da almeno 24 ore prima del prelievo di liquor cefalo-rachidiano. Sono stati

Figura 1. Livelli di AEA e 2-AG nel liquor dei pazienti epilettici e dei controlli. **A:** i grafici mostrano che i livelli di AEA sono significativamente ridotti nel liquor degli epilettici rispetto ai controlli. **B:** i grafici mostrano che non ci sono differenze significative dei livelli liquorali di 2-AG nelle due popolazioni.



inoltre selezionati 12 soggetti di controllo (9 femmine, 3 maschi, età media: 42 ± 15 anni) nei quali non è stata riscontrata alcuna patologia neurologica. Tutti i soggetti dello studio sono stati sottoposti a rachicentesi per dosare AEA e 2-AG. L'analisi statistica dei livelli di AEA e 2-AG è stata eseguita mediante Mann-Whitney U test non parametrico.

RISULTATI

I dosaggi hanno mostrato livelli di AEA significativamente ridotti (circa 5 volte) nei pazienti epilettici rispetto ai controlli (n = 9; media ± SD nei pazienti epilettici = 2,55 ± 1,78 pmol/ml; media ± SD nei controlli = 11,65 ± 7,53 pmol/ml; P < 0,01), mentre tale differenza non è stata riscontrata per il 2-AG (n = 6, media ± SD nei pazienti epilettici = 209,5 ± 146,56; media ± SD

nei controlli = 159,6 ± 110,2; P = 0,48) (Fig. 1). Non è stata dimostrata una correlazione statistica tra i livelli di AEA e la durata di malattia o l'età del paziente (analisi di regressione). Il paziente affetto da epilessia sintomatica è stato escluso in quanto la RM cerebrale ha mostrato la presenza di una lesione ischemica acuta.

CONCLUSIONI

Questo studio preliminare fornisce una conferma delle evidenze sperimentali che suggeriscono un coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi nell'epilessia e pone le basi per l'individuazione di meccanismi patogenetici e potenziali nuovi target terapeutici. L'AEA appare essere tra gli endocannabinoidi quello maggiormente coinvolto nei processi patologici studiati, mostrando probabilmente diversi meccanismi regolatori rispetto al 2-AG.

BIBLIOGRAFIA

1. Chevaleyre V, Takahashi KA, Castillo PE. *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS.* Annu Rev Neurosci, 29:37-76, 2006
2. Alger BE. *Not too excited? Thank your endocannabinoids.* Neuron, 17, 51(4):393-395, 2006
3. Monory K, Massa F, Egertová M, et al. *The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus.* Neuron, 17, 51(4): 455-466, 2006
4. Ludányi A, Eross L, Czirkák S, et al. *Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus.* J Neurosci, 19, 28(12):2976-2990, 2008

Alterazioni dei livelli sierici di ormoni sessuali in donne con epilessia focale in trattamento: relazione con frequenza delle crisi e trattamento con farmaci antiepilettici

Sex hormone alterations in women with partial epilepsy on antiepileptic drugs: relationships with seizure frequency and drug regimen

C.A. Galimberti*, G. Tamagno°, P. Ameri°, G. Ravera§, S. Colnaghi*, F. Magri#, G. Murialdo°

*Centro Epilessia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino"; °Dipartimento di Scienze Endocrinologiche e Mediche, Università di Genova; §Servizio di Medicina Occupazionale, Ospedale "San Martino", Genova; #Unità Operativa di Medicina Interna e Endocrinologia, IRCCS Fondazione "S. Maugeri", Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi, Pavia

SUMMARY

In epilepsy women, sex steroid levels may be affected by seizures themselves as well as by antiepileptic drugs (AEDs). Oestradiol (E2), Progesterone (Pg), Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) levels and calculated free E2 (fE2) were determined during the follicular and the luteal phases in 72 women with partial epilepsy, and in 30 healthy age-matched controls. Hormonal data were correlated with clinical parameters including AED regimen, and seizure frequency. No significant changes in hormone levels and ratios were observed between patient with differing seizure frequency. Women with more than two seizures per month had significantly different sex hormone levels when compared with healthy subjects; this finding could be possibly explained by the use of AED polytherapies.

Key-words: Sex hormones, Partial epilepsy, Antiepileptic drugs

INTRODUZIONE

Gli ormoni sessuali possono modificare l'eccitabilità neuronale, che risulta aumentata dagli estrogeni (E) e attenuata dal progesterone (Pg) in contesti sperimentali; l'assetto degli ormoni sessuali potrebbe pertanto essere implicato nel controllo delle crisi (1-3). Nella donna con epilessia i livelli degli ormoni sessuali possono essere influenzati dall'occorrenza di crisi, ma anche dai farmaci antiepilettici (AED), che possono influenzare la sintesi, il metabolismo, la biotrasformazione e il legame proteico degli ormoni stessi (4, 5). Abbiamo esaminato le possibili relazioni tra livelli sierici degli ormoni sessuali ed alcuni parametri clinici, tra cui in particolare la frequenza delle

crisi, in donne in età fertile con epilessia focale (EF) in diversi regimi di trattamento farmacologico.

MATERIALI E METODI

Sono stati valutati i livelli circolanti in fase follicolare ed in fase luteale di estradiolo (E2), progesterone (Pg), Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) e la concentrazione calcolata di E2 libero (fE2) in 72 donne con EF afferite consecutivamente agli ambulatori del Centro Epilessia dell'Istituto Neurologico "C. Mondino" di Pavia, in trattamento con AED diversi (45 in monoterapia e 27 in politerapia) e con diversa gravità dell'epilessia nei sei mesi prece-

Tabella 1. Livelli circolanti degli ormoni sessuali e delle proteine leganti nelle due fasi del ciclo ovarico, nelle 72 donne con EF ripartite secondo la frequenza delle crisi (SFS): confronto statistico con i valori rilevati nelle 30 donne sane di controllo. Valori espressi come medie e intervalli di confidenza al 95%. Analisi statistica con test di Kruskal-Wallis. L'asterisco in apice evidenzia differenze significative ($P < 0,05$) rispetto ai controlli sani al test di Bonferroni-Dunn.

	SFS 1 (n = 26)	SFS 2 (n = 14)	SFS 3 (n = 27)	SFS 4 (n = 5)	SFS 1-4 vs Controlli
E2 follicolare pmol/L	116,0 91,6-140,4	130,3 79,2-181,5	135,4 92,7-178,1	69,9* 14,6-125,2	$P < 0,0001$
E2 luteale pmol/L	314,7* 256,3-373,2	286,4* 177,7-395,0	315,8* 237,6-394,0	310,7* 145,1-476,3	$P < 0,0001$
Pg follicolare nmol/L	1,2 0,9-1,5	1,0 0,7-1,4	0,9* 0,7-1,2	1,7 0,6-2,7	$P = 0,0012$
Pg luteale nmol/L	23,3 17,6-28,9	23,2 13,3-33,1	16,6* 11,6-21,6	18,8* 5,7-21,9	$P = 0,0013$
SHBG follicolare nmol/L	62,3* 46,4-78,2	59,0* 32,3-85,6	79,9* 65,7-94,1	61,4* 29,7-93,1	$P = 0,0040$
SHBG luteale nmol/L	60,7* 46,5-74,9	59,9* 33,7-86,2	81,4* 67,2-95,6	73,0* 29,4-116,6	$P = 0,0079$
fE2 follicolare pmol/L	0,83* 0,57-1,10	0,84* 0,54-1,14	0,60* 0,45-0,74	0,42* 0,03-0,82	$P = 0,0001$
fE2 luteale pmol/L	2,50 1,51-3,50	2,14 1,18-3,10	1,71* 0,91-2,52	1,75* 0,25-3,25	$P = 0,0001$
E2/Pg follicolare	22,4 3,6-41,1	15,9 7,8-24,0	20,2 14,3-26,1	5,2* 0,2-10,1	$P = 0,0358$
E2/Pg luteale	4,6 0,4-8,9	2,5 0,7-4,4	7,1 1,6-15,8	1,9 1,0-2,9	NS
fE2/Pg follicolare	11,0 5,6-16,5	8,8 4,1-13,5	5,4* 3,2-7,6	8,8 4,9-12,7	$P = 0,0023$
fE2/Pg luteale	59,9 17,8-137,7	18,7 4,9-32,6	27,2 1,4-52,9	8,9 6,6-11,1	NS
Albumina g/L	44,7 43,6-45,8	44,9 42,7-47,1	43,3* 42,0-44,7	41,8* 36,6-47,1	$P = 0,0017$

denti lo studio secondo uno Score di Frequenza Crisi (SFS: assenti = 1; \leq una al mese = 2; \leq quattro al mese = 3; $>$ una alla settimana = 4), ed in 30 donne sane. Rappresentavano criteri di esclusione ovariectomia, gravidanza o allattamento nell'ultimo anno, uso di farmaci interferenti con funzione ipotalamo-ipofisaria, steroidogenesi surrenale o metabolismo degli steroidi (ad eccezione di AED) nei sei mesi precedenti. Sono state analizzate le possibili relazioni

tra livelli ormonali ed età, età di esordio di EF, durata della malattia, gravità attuale della malattia, peso corporeo/Body Mass Index (BMI), trattamento farmacologico con AED. La funzione luteale è stata analizzata utilizzando come indice il livello luteale di Pg ($\leq 6,36$ nmol/L = anovulazione; 6,37-15,8 nmol/L = inadeguata fase luteale ILP).

RISULTATI

Età, peso e BMI erano simili in soggetti con EF e controlli. Le donne con crisi più frequenti (SFS 3-4) mostravano un esordio significativamente più precoce, ed una maggiore durata di malattia. La prevalenza di politerapie con AED risultava crescente in relazione alla gravità della malattia (SFS 1 = 23,1%, SFS 2 = 35,7%, SFS 3 = 44,4%; SFS 4 = 80%). Non emergevano differenze statisticamente significative tra pazienti con diverso SFS nella prevalenza di ILP o di ciclo anovulatorio, nonostante percentuali più elevate di ILP nei gruppi con SFS 3 e 4.

I livelli di E2, Pg e fE2 in entrambe le fasi del ciclo ovarico, e il rapporto fE2/Pg nella fase follicolare, erano significativamente inferiori nelle donne con EF rispetto ai controlli. Le pazienti avevano inoltre livelli di SHBG significativamente più elevati e ridotte concentrazioni di albumina. Dividendo le pazienti in base al loro SFS (Tab. 1), le differenze rispetto ai controlli nei livelli di ormoni e SHBG risultavano confermate, senza differenze significative tra i gruppi. I livelli di fE2 follicolare ed E2 luteale erano significativamente ridotti in tutti i gruppi SFS, ma la differenza tra pazienti e controlli in E2 follicolare, Pg follicolare e luteale, fE2 luteale, E2/Pg e fE2/Pg follicolari ed albumina era riferibile a modificazioni significative ($P < 0,05$) nei gruppi SFS 3 e/o 4. SFS risultava inversamente correlato all'età d'esordio ($P = 0,0007$), e direttamente con la durata di malattia ($P < 0,0001$). Il livello di fE2 era inversamente correlato con SFS ($P = 0,0005$) durante la fase follicolare e con la durata di malattia ($P = 0,0066$) durante la fase luteale.

CONCLUSIONI

Le donne con EF in trattamento presentano globalmente livelli ridotti di E2 e Pg rispetto a donne sane, ed una più frequente ricorrenza di crisi è associata a livelli circolanti di ormoni sessuali significativamente differenti, potenzialmente in relazione all'uso più frequente di politerapia antiepilettica.

Tuttavia l'assetto degli ormoni sessuali circolanti e la presenza di anovulazione non appaiono influenzare significativamente il controllo delle crisi. Gli effetti *in vivo* degli ormoni sessuali nelle donne con epilessia in trattamento necessitano di ulteriori e più specifiche valutazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, et al. *Neuroactive steroids and seizure susceptibility*. *Epilepsy Res*, 44:141-153, 2001
2. Herzog AG, Frye CA. *Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism*. *Ann Neurol*, 53:390-391, 2003
3. Scharfman HE, MacLusky NJ. *The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures and epilepsy in the female*. *Epilepsia*, 47:1423-1440, 2006
4. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. *Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy*. *Clin Neuropharmacol*, 21:52-58, 1998
5. Jacobsen NW, Halling-Sørensen B, Birkved FK. *Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs*. *Toxicology in vitro*, 22:146-153, 2008

Epilessia e gravidanza: analisi retrospettivo-prospettica di una casistica

Pregnancy in women with epilepsy: a series study

E. Antiga*, E. Fallica*, E. Cesnik*, V. Govoni*, V.C. Monetti*

*Sezione di Clinica Neurologica, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche, della Comunicazione e del Comportamento, Ferrara; *UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze-Riabilitazione, Azienda Ospedale-Università, Ferrara

SUMMARY

Many clinical studies investigate the effect of epilepsy and antiepileptic drugs (AEDs) on pregnancy, and vice versa. In our study we evaluated the course of epilepsy, obstetric and neonatal outcome in a population of epileptic women in treatment with AEDs compared with literature data.

Key-words: Epilepsy, Antiepileptic drugs, Pregnancy

INTRODUZIONE

Numerosi studi indagano l'effetto dell'epilessia e dei farmaci antiepilettici (AEDs) sul corso della gravidanza e, viceversa, della gravidanza sul decorso dell'epilessia (1).

Il nostro studio, attraverso un'analisi retrospettivo-prospettica, si propone di valutare, in una popolazione di donne epilettiche in trattamento con AEDs, l'andamento della gravidanza, del parto e l'outcome neonatale analizzando eventuali fattori di rischio connessi all'epilessia e ai farmaci, comparandoli con i dati della letteratura.

MATERIALI E METODI

Nello studio sono state considerate tutte le donne epilettiche in terapia con AEDs che hanno partorito o che hanno avuto un aborto, spontaneo o indotto, tra il gennaio 1998 e il marzo 2007 presso l'Azienda-Ospedale "S'Anna" di Ferrara.

I dati demografici e ostetrici insieme a un'accurata anamnesi epilettologica sono stati rac-

colti dalla documentazione medica e dall'intervista diretta alle donne.

RISULTATI

Sono state incluse 53 gravidanze di 42 donne con epilessia. Tutte le donne avevano una diagnosi di epilessia antecedente la gravidanza con una durata media di malattia di 13 anni. L'età media al momento della gravidanza era di 31 anni.

Il 59,5% (25/42) delle donne era regolarmente seguita presso il nostro ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura dell'epilessia. Il 52% delle donne aveva un'epilessia focale, il 38% generalizzata, il 10% non definita.

In 44/53 gravidanze (83%), le donne erano in monoterapia (il farmaco più usato era la carbamazepina); 34 gravidanze (64%) sono trascorse senza l'insorgenza di crisi.

Nel 40% delle pazienti in cui le crisi erano ancora presenti si è assistito a un incremento della frequenza delle stesse, mentre nel 60% è rimasta immutata. In 46/53 gravidanze (86%), le donne assumevano acido folico; ma

solo 11/42 (26%) lo hanno utilizzato in epoca pre-concepimento.

Tra le complicanze ostetriche sono stati riscontrati solo 2 casi di pre-eclampsia.

Il 75% delle gravidanze (40/53) si è conclusa con la nascita di neonati vivi (39 parti singoli, 1 parto gemellare). Di queste il 62,5% ha richiesto un parto operativo mediante taglio cesareo. Il 22% (12/53) gravidanze si sono interrotte per aborto spontaneo (8 donne con storia di aborto precedente, tre delle quali con poliabortività).

In un caso (1,9%) è stata avviata un'interruzione volontaria di gravidanza per riscontro di una malformazione congenita maggiore.

Tra le complicanze fetali abbiamo riscontrato 5 casi di ritardo di accrescimento endouterino. Alla nascita tre neonati presentavano malformazioni congenite o anomalie di entità minore. La maggioranza dei neonati (75%) era sana e a termine.

CONCLUSIONI

In accordo con i dati della letteratura, anche il nostro studio sottolinea come l'andamento dell'epilessia durante la gravidanza rimane immutato nella maggioranza dei casi e che nelle donne con epilessia la prevalenza di aborti spontanei è più elevata così come i parti operativi mediante taglio cesareo.

Dallo studio si conferma l'effetto protettivo dell'acido folico assunto fin dall'epoca preconcezionale. La maggioranza delle donne con epilessia conduce una gravidanza normale e partorisce figli sani.

BIBLIOGRAFIA

1. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. *Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy*. *Epilepsia* 47:186-192, 2006

Vecchi e nuovi farmaci antiepilettici nei pazienti liberi da crisi

Seizure freedom with old and new antiepileptic drugs

G. De Maria, L. Valente, B. Guarneri, L. Antonini

Centro Regionale Epilessia, A.O. Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

Seizure freedom is the primary therapeutic goal in epilepsy care. New antiepileptic drugs (AEDs) have been shown in clinical trials to offer similar efficacy compared with older AEDs. We investigated retrospectively the antiepileptic regimens on which 848 adult patients of our epilepsy centre were seizure free for at least one year. Six-hundred fourteen (72.4%) patients had achieved seizure control with monotherapy, the majority of these (83.4%) with an old AED. The remaining 234 (27.6%) patients took more than one AED: 192 were controlled with two AEDs (73.4% on old AEDs) and 42 with three or four AEDs (71.4% on new AEDs).

Key-words: Seizure freedom, Old antiepileptic drugs, New antiepileptic drugs

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale della terapia con farmaci antiepilettici (AED) è quello di ottenere un completo controllo delle crisi senza provocare effetti indesiderati (1).

Disponiamo attualmente di numerosi AED di vecchia e nuova generazione che hanno dimostrato efficacia e tollerabilità negli studi clinici (2). Tuttavia, il reale impatto degli AED di vecchia e nuova generazione sul completo controllo delle crisi nella pratica clinica è poco conosciuto (3).

Scopo dello studio è la rilevazione dell'uso dei vecchi e nuovi AED in un gruppo di pazienti resi liberi da crisi da almeno un anno afferenti a un centro regionale per l'epilessia dell'età adulta.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato retrospettivamente la popolazione totale di 2455 pazienti afferenti al centro regionale per l'epilessia dell'adulto degli Spedali Civili di Brescia, individuando i pa-

zienti liberi da crisi da almeno un anno alla data del 31 dicembre 2006.

Si tratta di 848 pazienti, 417 maschi e 431 femmine, età media $42,6 \pm 15,9$ anni, durata media di malattia $19,2 \pm 14,3$ anni.

In 176 pazienti la diagnosi era di epilessia generalizzata idiopatica, mentre in 265 pazienti la diagnosi era di epilessia focale criptogenetica e in 407 pazienti era di epilessia focale sintomatica.

Abbiamo valutato il tipo di trattamento che ha consentito il raggiungimento dell'obiettivo della libertà dalle crisi.

RISULTATI

I risultati, riassunti nella Tab. 1, mostrano che gli 848 pazienti liberi da crisi utilizzavano una monoterapia in 614 casi (72,4%) e una politerapia in 234 casi (27,6%). I 176 pz con epilessia generalizzata idiopatica utilizzavano prevalentemente (85,2%) una monoterapia; nei 672 pazienti con epilessia focale criptogenetica o sintomatica veniva utilizzata prevalentemente

Tabella 1. Risultati: regime terapeutico dei pazienti liberi da crisi.

MONOTERAPIA			
“Vecchi” farmaci	N. pz	“Nuovi” farmaci	N. pz
CBZ	232	OXC	53
VPA	146	LTG	33
PB	107	LEV	9
PHT	20	TPM	5
PRM	6	GBP	2
ESM	1		
POLITERAPIA (2 AED)			
“Vecchi” farmaci	N. pz	“Nuovi” farmaci	N. pz
CBZ+PB	51	LTG+VPA	10
VPA+PB	14	OXC+PB	8
PHT+PB	14	TPM+CBZ	7
CBZ+BDZ	16	LTG+CBZ	7
CBZ+VPA	10	LTG+PB	5
PHT+CBZ	9	LTG+PHT	4
PRM+CBZ	7	OXC+PRM	3
VPA+ESM	3	LEV+CBZ	3
PB+BDZ	1	LEV+PB	2
PHT+VPA	1	TPM+PB	1
		LEV+PHT	1
POLITERAPIA (3-4 AED)			
“Vecchi” farmaci	N. pz	“Nuovi” farmaci	N. pz
PB+CBZ+VPA	5	PB+VPA+LTG	5
PB+CBZ+BDZ	4	PB+CBZ+LTG	5
PB+VPA+BDZ	2	PB+CBZ+LEV	4
PB+PHT+CBZ	1	PB+PHT+TPM	3
		PB+LTG+TPM	3
		PB+LEV+OXC	3
		PB+LEV+VPA	3
		PB+CBZ+LEV+BDZ	2
		PB+OXC+LEV+BDZ	2

Tabella 2. Dosi medie (mg/die) dei farmaci antiepilettici utilizzati dai pazienti liberi da crisi.

	Monoterapia		Politerapia (2 AED)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
CBZ	634,58	277,99	823,63	321,43
CBZ-R	706,45	286,96	955,26	330,19
LTG	203,22	172,2	200,00	120,76
PB	93,05	33,63	103,92	45,30
VPA	726,28	377,05	1062,50	398,27
VPA-R	698,61	314,88	953,12	570,80
OXC	882,35	427,06	1288,56	602,28
LEV	1275,00	525,76	2021,74	910,52

(69%) una monoterapia e i un terzo dei casi (31%) una politerapia. I pazienti in monoterapia in 512 casi (83,4%) utilizzavano un vecchio AED (prevalentemente CBZ, VPA, PB) e in 102 casi (16,6%) un nuovo AED (prevalentemente OXC, LTG, LEV). Dei pazienti in politerapia, i 192 in trattamento con 2 farmaci utilizzavano in 141 casi (73,4%) una associazione di vecchi AED (prevalentemente CBZ + PB) e in 51 casi (26,6%) un'associazione con un nuovo AED (prevalentemente LTG + VPA); i restanti 42 pazienti con 3 o 4 farmaci utilizzavano un'associazione di vecchi AED in 12 casi (28,6%) e un'associazione con nuovi AED in 30 casi (71,4%).

Le dosi medie d'uso dei vecchi e nuovi AED sono illustrate in Tab. 2.

CONCLUSIONI

In una popolazione di pazienti adulti con epilessia, il raggiungimento della libertà dalle crisi è stato ottenuto in maggioranza con una monoterapia, utilizzando prevalentemente AED di vecchia generazione; anche nei pazienti in politerapia, se con due farmaci, è prevalso l'uso di vecchi AED, mentre nei pazienti trattati con più di due farmaci sono stati utilizzati maggiormente i nuovi AED.

BIBLIOGRAFIA

1. Sander JW. *The use of antiepileptic-drugs - principles and practice*. *Epilepsia*, 45(Suppl.6):28-34, 2004
2. Perucca E. *Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents?* *Ther Drug Monit*, 24:74-80, 2002
3. Sander JW. *New antiepileptic drugs in practice - how do they perform in the real world?* *Acta Neurol Scand*, 112(Suppl. 181):26-29, 2005

Disfunzione erettile da topiramato: cause e trattamento

Erectile dysfunction induced by topiramate: aetiology and treatment

C. Civardi*, A. Collini*, P. Gontero*, R. Cantello*, F. Monaco*

*Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; *Unità Urologica, Università degli Studi, Torino

SUMMARY

Recently reversible erectile dysfunction due to the possible effect of Topiramate on reproductive hormones has been reported. We described an epileptic male patient that experienced a reversible erectile dysfunction during Topiramate treatment. Sexual hormones examination were performed during treatment and several times after drug discontinuation. Topiramate did not influenced sexual hormones plasma levels. Topiramate erectile dysfunctions is a rare reversible side effect not related to changes in reproductive hormones levels.

Key-words: Topiramato, Disfunzione erettile, Ormoni sessuali

INTRODUZIONE

Il TPM è un nuovo e potente antiepilettico (AED). Recentemente sono stati segnalati effetti reversibili sulle funzioni sessuali quali disfunzione erettile (DE) in pazienti epilettici (1) e anorgasmia in pazienti emicraniche (2, 3). Non è chiaro come il TPM produca l'ED, mentre è certo che la sua sospensione risolve i sintomi (1). Descriviamo un nuovo caso di ED indotta da TPM in un paziente affetto da epilessia. Abbiamo cercato di chiarire come il TPM produca la disfunzione sessuale.

male erezione. L'anamnesi era negativa per disturbi simili. L'indice internazionale della funzione erettile definiva una gravità moderata (EF = 16/30), in assenza di alterazioni della libido. La DE veniva temporaneamente risolta dalla somministrazione di Sildefanil. Successivamente con la sospensione del TPM la DE si è risolta in 2 settimane. Abbiamo valutato, in corso di DE e dopo la sua risoluzione, i livelli degli ormoni sessuali senza peraltro osservare significative variazioni (Tab. 1). A tutto oggi il paziente è asintomatico.

MATERIALI E METODI

Descriviamo un paziente di 48 anni affetto da epilessia del lobo temporale, con frequenza critica di 3-4 episodi parziali complessi/mese. Il paziente assumeva CBZ 1200 mg/die a cui è stato associato TPM che, con lenta titolazione, è stato portato a 300 mg/die con buona risposta clinica. Dopo un mese di trattamento il paziente iniziava a manifestare una DE caratterizzata da un'incapacità a mantenere una nor-

DISCUSSIONE

Disturbi dell'erezione e della libido possono comparire nel 15% dei pazienti trattati con vecchi AEDs (4), ciò avverrebbe attraverso l'induzione dell'enzima microsomiale P-450 con conseguente diminuzione dei livelli di testosterone. Recentemente sono stati descritti effetti collaterali reversibili del TPM sulle funzioni sessuali (1-3). Gli autori, senza peraltro valutare i livelli degli ormoni sessuali, hanno proposto anche per il TPM un meccanismo

Tabella 1. Dosaggi ormonali plasmatici.

Esame	15 giorni prima TPM-D	7 giorni prima TPM-D	1 mese dopo TPM-D	2 mesi dopo TPM-D	Valori normali
Prolactin (ng/ml)	4,3	4,7	5,3	9,4	2,1-17,7
PROG (ng/ml)	0,28	0,24	0,22	0,34	
E (pg/ml)	19,0	19,0	40	40,0	
DHEA-S	300	312	273	344	800-5600
TT	436,6	642,3	645,7	642,6	241,0-827,0
F-T (pg/ml)	4,89	7,34	7,11	7,31	8,9-42,5
SHBG (nmol/l)	75,5	80,9	83,1	80,0	13,0-71,0
FAI	20,2	27,8	27,2	28,1	14,8-94,8

TPM-D: sospensione TPM. PROG, progesterone; E, estradiolo; DHEA-S, deidroepiandrosterone; SHBG, sex hormone-binding globulin; TT, testosterone totale; F-T, testosterone libero; B-T testosterone biodisponibile; FAI (free androgen index) = 100 x testosterone/SHBG.

simile a quello descritto per i vecchi AEDs (1). Nel nostro paziente la sospensione del TPM ha determinato la risoluzione dell'ED senza variare i livelli degli ormoni sessuali circolanti (Tab. 1). Il TPM può produrre in rari casi DE reversibile. La DE non è, come in precedenza proposto (1-3), legata alla riduzione del testosterone circolante. Altri meccanismi quindi vanno ipotizzati

1. Il TPM potrebbe produrre un nuovo equilibrio tra neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori implicati nell'attivazione della risposta sessuale.
2. Il TPM è un'inibitore dell'anidrasi carbonica, questa classe farmaci interferirebbe con la produzione di VIP e di NO, queste due sostanze svolgerebbero un ruolo chiave nei meccanismi periferici dell'erezione, riducendo l'afflusso di sangue nella regione genitale (2). La DE lamentata dal nostro paziente sarebbe quindi legata a meccanismi di tipo vasogenico. Questa ipotesi sarebbe anche supportata dalla risposta al Sildenafil.

BIBLIOGRAFIA

1. Holtkamp M, Weissinger F, Meierkord H. *Erectile dysfunction with topiramate*. *Epilepsia*, 46:166-167, 2005
2. Newman LC, Broner SW, Lay CL. *Reversible anorgasmia with topiramate therapy for migraine*. *Neurology*, 65:1333-1334, 2005
3. Sun C, Lay C, Broner S, et al. *Reversible anorgasmia with topiramate therapy for headache: a report of 7 patients*. *Headache*, 46:1450-1453, 2006
4. Smaaldone M, Sukkarieh T, Reda A, Khan A. *Epilepsy and erectile dysfunction: a review*. *Seizure*, 13:453-459, 2004

Epilessia generalizzata primaria: efficacia clinica e modificazioni EEGrafiche durante trattamento con levetiracetam

Effectiveness of levetiracetam on seizure control and EEG abnormalities in idiopathic generalized epilepsy

R. Spagliardi, E. Vitelli, L. Cucurachi, V. Badioni, M. Riva

SC Neurologia, Azienda Ospedaliera, Lodi

SUMMARY

Some reports suggest effectiveness of levetiracetam in generalized epilepsy. In this retrospective study we evaluated 15 patients affected by idiopathic generalized epilepsy treated with levetiracetam (10/15 monotherapy, 5/15 add-on; mean daily dose 2100 mg). Effectiveness in seizure control was demonstrated in 13/15 (12/15 seizure-free, 1/15 significant improvement). EEG abnormalities were suppressed in 7/15, significantly reduced in 4/15. None experienced worsening of seizure control or EEG abnormalities. Levetiracetam was well tolerated. No patient reported adverse-effects.

Key-words: Levetiracetam, Generalized epilepsy

INTRODUZIONE

Il LEV è approvato nel trattamento dell'epilessia focale e delle crisi miocloniche (in associazione). Alcuni studi ne provano l'efficacia anche nelle forme generalizzate primarie (1-3). Oltre al miglioramento clinico è segnalata una significativa riduzione delle anomalie epilettiformi (PO, PPO, risposta fotoparossistica) (4, 5). Abbiamo valutato il risultato clinico ed EEGrafico in pazienti affetti da varie forme di epilessia generalizzata primaria, trattati con LEV.

MATERIALI E METODI

Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva dei 15 pazienti trattati con LEV in monoterapia o in associazione per epilessia generalizzata primaria presso il nostro ambulatorio epilessia adulti negli anni 2005-2007. La diagnosi è stata posta in base ai seguenti criteri: età d'esordio giovanile; crisi generalizzate tonico-cloniche

e/o miocloniche e/o assenze tipiche; normalità neurologica, neuropsicologica e neuroradiologica; anomalie epilettiformi critiche e/o intercritiche tipiche (PO, PPO, risposta fotoparossistica). Almeno 2 EEG standard sono stati eseguiti all'inizio dell'osservazione e dopo 6 mesi (in 8 casi anche EEG dinamico e/o video-EEG), nei quali si è valutata ispettivamente la presenza e quantità di anomalie epilettiformi. Dei 15 pazienti considerati (7 maschi e 8 femmine, età mediana 31 anni, range 24-53) 3/15 sono liberi da crisi, 9/15 hanno presentato < 5 crisi nei 6 mesi precedenti, 3/15 hanno presentato > 5 crisi. Il LEV è stato somministrato (10/15 in monoterapia, 5/15 in associazione) alla posologia media giornaliera di 2100 mg (range 1000-4000), dopo consenso informato. Il LEV è stato scelto in 3/15 di prima diagnosi, in 9/15 per inefficacia dell'AED precedentemente assunto, in 3/15 (liberi da crisi) per tossicità dell'AED precedente. Il follow-up medio è di 17 mesi (range 6-38).

RISULTATI

Al follow-up 12/15 pazienti sono liberi da crisi, 1/15 ha conseguito una riduzione > 50% delle crisi, 2/15 una riduzione < 50% o nessuna variazione. L'EEG standard eseguito durante il follow-up mostra una scomparsa delle anomalie epilettiformi tipiche in 7/15 pazienti, una riduzione > 50% in 4/15, una riduzione < 50% o reperto invariato in 4/15 pazienti. In nessun caso si è osservato peggioramento clinico e/o EEGrafico. Non sono stati rilevati effetti collaterali significativi, né alterazioni dei parametri ematochimici. Dei 12 pazienti seizure-free 7/12 mostrano concomitante scomparsa delle anomalie epilettiformi tipiche all'EEG, 3/12 una riduzione > 50%, 2/12 una riduzione < 50%.

CONCLUSIONI

Questo studio, pur coi limiti del disegno retrospettivo, conferma l'efficacia del LEV nel trattamento delle epilessie generalizzate primarie, in monoterapia o in associazione. Si è anche osservata la scomparsa delle anomalie epilettiformi (PO, PPO) in un notevole numero di pazienti, con buona concordanza clinico-EEGrafica. Quest'ultimo dato sembra confermare precedenti osservazioni della letteratura sull'efficacia del LEV nel controllo sia clinico che EEGrafico delle epilessie generalizzate primarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Bonaventura C, Fattouch J, Mari F, et al. *Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes*. *Epileptic Disord*, 7(3):231-235, 2005
2. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. *On behalf of the Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy*. *Neurology*, 69:1751-1760, 2007
3. Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. *A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome)*. *Epilepsia*, 49(3):425-430, 2008
4. Gallagher MJ, Eisenman LN, Brown KM, et al. *Levetiracetam reduces spike-wave density and duration during continuous EEG monitoring in patients with idiopathic generalized epilepsy*. *Epilepsia*, 45(1):90-91, 2004
5. Rocamora R, Wagner K, Schulze-Bonhage A. *Levetiracetam reduces frequency and duration of epileptic activity in patients with refractory primary generalized epilepsy*. *Seizure*, 15:428-433, 2006

Utilizzo della zonisamide nelle epilessie farmacoresistenti in età evolutiva: contributo casistico

Use of the zonisamide in evolutive age: contribution of case histories

O. Spitaleri*, C. Sferro*, R. Bongiovanni*, A. Di Maria*, S. Russo*

*U.O.C. di NPI, P.O. Acireale; *U.O.S. di NPI - Distretto CT 2, Azienda USL 3, Catania

SUMMARY

This study was aimed to trial the efficacy of the antiepileptic drug zonisamide in refractory epilepsy in children and adolescents. Ten patients from four to eighteen years old have been examined (seven boys and three girls) with severe refractory symptomatic epilepsy, generalized (seven children) or focal (three children), with many daily, monthly and annual seizures. The results, after the treatment with Zonisamide and follow-up of 6-12 months, have been very significant: three patients have become seizures-free, five patients have obtained a considerable reduction of seizures, one child has been non responder, and another child dropped-out.

Key-words: Refractory Epilepsy, Zonisamide, AED

INTRODUZIONE

La ZNS, farmaco anticonvulsivante di recente introduzione in Italia, è stato autorizzato nel nostro Paese per il trattamento in add-on di pazienti d'età superiore a 18 anni affetti da epilessia focale senza e con generalizzazione secondaria. In Giappone il farmaco è in commercio dal 1989, indicato nelle epilessie focali e generalizzate, sia idiopatiche che sintomatiche, ed è utilizzato anche in età pediatrica (1). Negli USA è prescrivibile oltre i 12 anni (2), mentre in Europa il suo utilizzo è limitato solo ai pazienti adulti (3). Il farmaco sembra avere un meccanismo d'azione abbastanza ampio (blocco dei canali del calcio e del sodio voltaggio dipendenti e blocco della risposta del glutammato indotto dal potassio) ed è dotato di un buon profilo d'efficacia e di tollerabilità (3). Sulla base delle esperienze estere, abbiamo pensato di utilizzare la ZNS in età evolutiva.

MATERIALI E METODI

Abbiamo reclutato un gruppo di dieci pazienti, omogeneo sulla base della tipologia epilettica (epilessie gravi farmacoresistenti già trattati con almeno 2 o 3 farmaci diversi) (4). Nessuno dei pazienti presentava i requisiti per un intervento chirurgico.

I bambini oggetto di studio (7 maschi e 3 femmine) avevano un'età compresa fra i 4 ed i 18 anni (età media 12,6 anni). L'età di esordio dell'epilessia variava da 1 mese a 15 anni (età media 4,8 anni). L'obiettività neurologica era normale in un caso, compromessa in misura diversa negli altri, con quadro clinico variante dal serio impaccio motorio alla grave tetraparesi o paraparesi. Inoltre, 7 pazienti su 10 presentavano ritardo mentale grave, 2/10 ritardo mentale lieve-medio, mentre 1 non manifestava un chiaro deficit intellettivo.

Dei 10 pazienti, 6 presentavano crisi pluriquotidiane, 3 plurimensili, 1 pluriannuali (Fig. 1). Prima del trattamento con ZNS, 6 assumevano 2 farmaci, 4 erano in terapia con 3 farmaci antiepilettici (AED). Il farmaco è stato titolato lentamente, partendo da un dosaggio iniziale

Figura 1. Frequenza delle crisi prima del trattamento con ZNS.

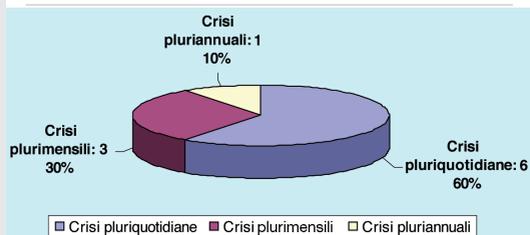
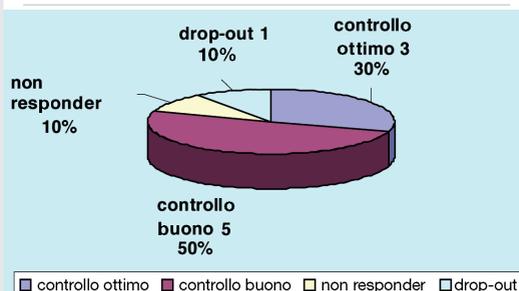


Figura 2. Controllo delle crisi dopo trattamento con ZNS.



di circa 1-2 mg/Kg/die ed operando incrementi settimanali di circa 1-2 mg/Kg/die, fino ad arrivare ad una dose ottimale variante da 6 a 8 mg/Kg/die.

RISULTATI

Uno dei pazienti è andato in drop-out per successivo rifiuto da parte dei genitori, mentre i rimanenti sono stati seguiti per un periodo da 6 a 12 mesi. In 3 casi si è ottenuto il completo controllo delle crisi, in 4 pazienti le crisi da pluriquotidiane (oltre 10-20 al giorno) si sono ridotte ad 1-2 al giorno, con giorni liberi da attacchi. Un caso è passato da clusters plurimensili, ognuno di almeno 4-5 episodi, a circa 5 singole crisi al mese, in ogni caso ridotte di durata ed intensità. Solo un bambino, dopo un iniziale miglioramento, è ritornato agli standard di frequenza iniziali (Fig. 2). Si è evidenziato pure un effetto positivo sugli EEG, con miglioramento dei pattern in circa il 50% dei bambini. Nessuno dei pazienti che hanno assunto la ZNS ha presentato effetti indesiderati; la tollerabilità è stata ottima e la compliance è stata generalmente soddisfacente. Tutti i genitori hanno firmato il consenso informato.

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti, a nostro avviso, sono abbastanza incoraggianti, anche se relativi ad un campione piuttosto ristretto. Bisogna conside-

rare che tutti i pazienti oggetto dello studio, oltre che i familiari, erano reduci da una lunga esperienza di trattamento politerapico nel corso del quale erano stati provati tutti i farmaci principali, con scarsa efficacia. Quasi tutti i bambini presentavano un quadro clinico gravemente compromesso tale da far prevedere una scarsa risposta a qualunque terapia. Alla luce di questi dati ci sembra giustificato l'utilizzo della ZNS in alternativa agli altri farmaci antiepilettici convenzionali, almeno nelle epilessie refrattarie sottese da una grave compromissione del quadro clinico generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Henning S, Eriksson AS. *Use of Zonisamide in 50 pediatric patients with medically refractory epilepsy: a retrospective chart review.* *Epilepsia*, vol. 45, Suppl. 7, 2004
2. Santos CS, Brotherton T. *Use of Zonisamide in Pediatric Patients.* *Pediatr Neurol*, vol. 33, n. 1, 2005
3. Baulac M, Leppik IE. *Efficacy and safety zonisamide therapy for refractory partial seizures.* *Epilepsy Research* 75:75-83, 2007
4. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. *Open-label, long-term safety study of Zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy.* *Eur J Pediatr Neurol*, in press

Utilizzo della zonisamide in pazienti pediatrici con epilessia parziale farmacoresistente: efficacia sulla frequenza critica e modificazioni EEG

Use of zonisamide in refractory childhood focal epilepsy: efficacy on seizure frequency and change in EEG features

J. Galli, P. Accorsi, P. Martelli, S. Mometti, S. Spada, G. Milito, A. Tiberti, L. Giordano

Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, CRE, Brescia

SUMMARY

Zonisamide (ZNS) is a broad-spectrum antiepilepsy drug indicated in EU and USA for the adjunctive treatment of partial seizures in adults; there are few data about its use in pediatric patients. The aim of this work is to evaluate the efficacy of ZNS in a cohort of children with refractory focal epilepsy. Twelve patients (mean age 9.7 years, range 3.6-13.1) who received ZNS were evaluated for dosage (mean 5.15 mg/kg/day), duration (mean 6.8 months), response and adverse events. Seven children (58.3%) were good responders ($\geq 50\%$ seizure frequency reduction) and 5 out of these 7 had an improvement of eeg features. Six patients (50%) experienced adverse events: weight loss, decreased appetite, cognitive impairment, sleepiness and lung infections. These results are similar to the Japanese findings suggesting that ZNS may be useful for treating refractory childhood epilepsy.

Key-words: Zonisamide, Childhood focal epilepsy

INTRODUZIONE

La ZNS è un farmaco antiepilettico (AED) a largo spettro che agisce con diversi meccanismi di azione: blocca i canali del Na⁺ e del Ca²⁺ voltaggio dipendenti e potenzia le trasmissioni inibitorie gabaergiche (1).

Nel 2005 è stato approvato il suo impiego in Europa nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in pazienti > 16 anni. Esistono pochi studi sulla efficacia della ZNS in età pediatrica (2).

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'efficacia della ZNS nei bambini con epilessia farmacoresistente.

MATERIALI E METODI

Sono stati trattati con ZNS 12 pazienti seguiti presso l'UONPIA di Brescia e affetti da gravi forme di epilessia focale farmacoresistente.

Tutti i bambini erano in politerapia e presentavano crisi pluriquotidiane osservate sia clinicamente che con la video-EEG. I pazienti che dopo l'inizio della ZNS hanno mostrato una riduzione della frequenza critica $\geq 50\%$ sono stati considerati responsivi.

RISULTATI

Cinque maschi e 7 femmine di età media di 9,7 anni, tutti con crisi focali.

Inizialmente la ZNS è stata somministrata a 2 mg/Kg/die e, dopo 2 settimane, aumentata di 1-2 mg/kg/die, in base all'efficacia e alla tollerabilità. Il dosaggio medio finale era di 5,15 mg/kg/die e la durata media del trattamento era di 6,8 mesi. Tutti i bambini assumevano anche altri AEDs i più comuni dei quali erano il VPA (66,7%), il PHT (58.3%) e il LEV (50%) (Tab. 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti (n = 12).

	Tutti i pazienti
N° maschi/femmine	5/7
Età media (range)	9,7 (3,6-13,1) anni
Età media di insorgenza delle crisi (mediana)	57,4 (1) settimane
Dosaggio medio finale ZNS (range)	5,15 (3-7) mg/kg/die
Durate media trattamento (range)	6,8 (2-12) mesi
Pazienti con crisi focali	12 (100%)
Eziologia	
Danno ipossico/ischemico perinatale	8 (66,6%)
Malformazione cerebrale	2 (16,7%)
Infezione perinatale	1 (8,3%)
Criptogenetica	1 (8,3%)
Numero medio degli AEDs associati (range)	3,16 (1-4)

Efficacia

Sette bambini (58,3%) hanno risposto alla ZNS e 5 di questi 7 hanno ottenuto anche un miglioramento all'EEG con una riduzione delle anomalie. La frequenza critica nei soggetti considerati non responsivi si è mantenuta invariata in 3 casi (25%) ed è aumentata in 2 (16,7%).

Tollerabilità

Sei pazienti (50%) hanno presentato effetti collaterali: inappetenza, calo ponderale, disturbi cognitivi e comportamentali, sonnolenza e polmoniti; in un caso l'iporessia si è risolta diminuendo il dosaggio della ZNS che si è comunque mantenuta efficace. In 6 pazienti (50%) è stato sospeso il trattamento per la scarsa/mancata risposta (4 casi), per il peggioramento della vigilanza (1 caso) e per scelta dei genitori (1 caso).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Precedenti studi giapponesi hanno dimostrato che la ZNS è efficace in mono e in politerapia

rispettivamente nel 64% e nel 34% dei bambini con epilessia focale (3). Recentemente in un lavoro europeo su 24 bambini con epilessia farmaco-resistente si è ottenuta una risposta positiva alla ZNS nel 58,3% dei casi (2). I nostri dati concordano con quelli presenti in letteratura, la ZNS è infatti risultata efficace nel 58,3% dei casi. La ZNS sembra pertanto essere una terapia utile nella gestione delle epilessie farmaco-resistenti in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Biton V. *Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action*. Expert Rev Neurother, 4:935-943, 2004
2. Kluger G, Zsoter A, Holthausen H. *Long-term use of Zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy*. Eur J Paediatr Neurol, 12:19-23, 2008
3. Glauser TA, Pellock JM. *Zonisamide in pediatric epilepsy: review of the Japanese experience*. J Child Neurol, 17:87-96, 2002

Efficacia e tollerabilità di zonisamide in pazienti farmacoresistenti: studio multicentrico

Zonisamide efficacy and tolerability in drug-resistant patients: a multicenter study

F. Beccaria*, S. Cagdas*, R. Chifari*, C. Cortesi#, B. Frassine*, M. Lodi*, A. Romeo*, F. Teutonico#, P. Veggiotti#, M. Viri*, G. Capovilla*

*Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale "C. Poma", Mantova; °Centro Regionale per l'Epilessia, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; #Divisione NPI, IRCCS Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

SUMMARY

The aim of this study is to evaluate efficacy and tolerability of zonisamide (ZNS), a new - generation anticonvulsant recently available in Italy, in a population of drug-resistant epileptic patients.

Key-words: Zonisamide, Drug-resistance, Focal epilepsy, Tuberous sclerosis, Epileptic encephalopathy

INTRODUZIONE

La recente possibilità di utilizzare, al di là dell'uso compassionevole, ZNS come terapia add-on in pazienti farmacoresistenti, ha permesso anche nel nostro paese di meglio saggiarne le caratteristiche. Scopo dello studio è quello di mostrare i risultati dell'utilizzo di questo farmaco in una popolazione di pazienti farmacoresistenti, in termini di efficacia e tollerabilità (1, 2).

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio retrospettivo, che ha riguardato pazienti con epilessia, sia in età evolutiva che in età adulta, afferiti a tre diversi Centri (CRE Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano, CRE Ospedale "C. Poma" di Mantova e Divisione NPI IRCCS "C. Mondino" di Pavia). Criteri di inclusione sono stati considerati la presenza di farmacoresistenza, l'essere sottoposti a terapia con ZNS, ed un follow-up minimo di 6 mesi. Per ciascun paziente sono state considerate le seguenti caratteristiche cliniche ed EEGrafi-

che: età, sesso, tipo di sindrome epilettica, tipo prevalente di crisi e frequenza critica prima e dopo l'introduzione di ZNS, dose pro Kg di ZNS, terapia antiepilettica in atto al momento dell'add-on ed effetti collaterali (classificati come lievi o tali da indurre la sospensione del farmaco), eventuali modificazioni elettroencefalografiche osservate dopo l'introduzione di ZNS in termini di frequenza delle anomalie intercritiche e/o tendenza a fenomeni di diffusione secondaria.

RISULTATI

In base ai criteri stabiliti sono stati individuati 36 pazienti, 22 di sesso maschile e 14 femminile di età compresa fra 10 mesi e 44 anni (media 13 anni e 4 mesi). La durata media del follow-up è di 11 mesi (range 6 mesi-4 anni). Il tipo di sindrome epilettica dalla quale i pazienti sono affetti è così distribuita: epilessia focale sintomatica 10, Sindrome di Dravet 2, encefalopatia mioclonica epilettica precoce 2, stato di male in encefalopatie non progressive 1, encefalopatie epilettiche 10, epilessia con crisi

mioclonono-astatiche 1, epilessia mioclonica progressiva 2, sclerosi tuberosa 8.

Il tipo di crisi riscontrate all'interno della popolazione, con presenza di più tipi di crisi in uno stesso paziente, è rappresentato da spasmi, crisi toniche, crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi miocloniche, assenze, crisi focali, crisi focali secondariamente generalizzate. La dose di ZNS somministrata era variabile da 1,25 a 8 mg/Kg/die.

Due pazienti sono divenuti seizure-free (uno affetto da encefalopatia epilettica di ndd ed uno da sclerosi tuberosa, entrambi presentavano spasmi) e 16 hanno presentato una riduzione delle crisi superiore al 50%. Un miglioramento si è ottenuto soprattutto nella riduzione degli spasmi, delle crisi toniche e tonico-cloniche generalizzate. Rispetto all'eziologia, nei pazienti affetti da sclerosi tuberosa si sono osservate le migliori risposte.

Effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del farmaco si sono verificati in due pazienti.

Un miglioramento del quadro elettroencefalografico si è osservato in 10 pazienti, in 8 dei quali era coinciso con una riduzione della frequenza delle crisi.

CONCLUSIONI

In termini di efficacia all'interno della popolazione da noi studiata ZNS ha mostrato di poter ridurre la frequenza delle crisi in una buona percentuale di pazienti (55%) e in misura significativa. Ha evidenziato inoltre una azione spiccata nei confronti di alcuni tipi di crisi e in un ambito eziologico ben preciso. Meno significative sembrano essere le modificazioni EEGrafiche.

Buona si è mostrata la tollerabilità con una bassa prevalenza di effetti collaterali, soprattutto gravi.

L'esiguità dei numeri e l'eterogeneità della popolazione considerata rende necessarie ulteriori osservazioni che consentano sempre più di individuare sottogruppi di pazienti farmacoresistenti suscettibili di beneficiare di terapia add-on con ZNS.

BIBLIOGRAFIA

1. Kluger G, Zsoster A, Holthausen H. *Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy.* Eur J Paediatr Neurol, 12(1):19-23, 2008
2. Kothare SV, Kaleyas J. *Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability and safety.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 4(4):493-506, 2008

Effetto della terapia combinata con zonisamide nell'epilessia mioclonica progressiva

Effect of combined therapy with zonisamide in progressive myoclonic epilepsy

L.G. Bongiovanni, G. Rubboli^o, R. Michelucci^o, M. Avesani, F. Rossini, M. Cavallin, P. Manganotti, M. Vedovello, N. Rizzuto

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Università degli Studi, Verona; ^oDipartimento di Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Università degli Studi, Bologna

SUMMARY

Zonisamide given at doses of 350 mg/ die, had a dramatic beneficial effect on both paroxysmal activity and stimulus - sensitive and action - induced myoclonus in 2 patients affected by Progressive Myoclonic Epilepsy. The large BOLD activation, observed before the treatment in EEG-fMRI co - registration, was also reduced.

Key-words: Progressive Myoclonic Epilepsy, Zonisamide, EEG, fMRI

INTRODUZIONE

L'epilessia mioclonica progressiva (EPM) di tipo 1 è una forma di epilessia generalizzata sintomatica, autosomica recessiva, descritta da Unverricht nel 1891 e da Lundborg nel 1903. Essa rappresenta la più comune forma di epilessia mioclonica progressiva, descritta anche al di fuori dei paesi baltici, che si manifesta inizialmente con crisi generalizzate ed evolve in maniera lentamente progressiva, con comparsa mioclonie spontanee e provocate, atassia, incoordinazione, tremore intenzionale e disartria. Può instaurarsi tardivamente una compromissione delle funzioni corticali superiori. L'EPM tipo 1 si associa al coinvolgimento del cromosoma 21q22.3. Anche se l'esatta fisiopatologia della malattia rimane sconosciuta, la mutazione nella cistatina B sembra essere la causa del complesso processo degenerativo (1, 2). Per il controllo delle crisi e della sindrome mioclonica sono stati proposti numerosi farmaci come VPA, CZP, LEV, ZNS (3) da soli o in differenti combinazioni. Scopo del nostro lavoro è stato quello di verificare l'effi-

cacia della zonisamide su alcuni parametri clinici ed elettrofisiologici in 2 pazienti con analogo sintomatologia e con trattamento combinato con più farmaci da molti anni.

MATERIALI E METODI

In un soggetto di 34 anni, maschio, i sintomi d'esordio in età pediatrica erano costituiti da assenze e da crisi tonico-cloniche generalizzate, mentre in una donna di 52 anni i primi disturbi in età adolescenziale erano caratterizzati da sporadiche crisi tonico-cloniche generalizzate. Successivamente in entrambi i soggetti si sviluppò in maniera insidiosa una sindrome mioclonica stimolo-sensitiva, coinvolgente inizialmente la muscolatura facciale e delle estremità distali. In seguito, mioclonie massive bilaterali, associate ad atassia, gradatamente limitavano progressivamente l'autonomia dei pazienti provocando alla fine l'incapacità di camminare. Con il progredire del disturbo l'EEG diventava anormale con modesto rallentamento del quadro di fondo e con

presenza di scariche di PPL e PO variabili da 2,5 a 5 Hz, di ampio voltaggio e ad espressione bilaterale simmetrica. Si verificavano inoltre frequenti stati mioclonici. Differenti combinazioni di farmaci le crisi epilettiche, ma non erano in grado di controllare la disabilitante sindrome mioclonica.

RISULTATI

La terapia aggiuntiva con ZNS alle dosi di 350 mg/die, raggiunta in maniera progressiva in 8 settimane, provocava un netto miglioramento sia sull'attività parossistica sia sul mioclono stimolo sensitivo e d'azione, senza effetti collaterali. Marcata la riduzione degli elementi parossistici EEG. La co-registrazione EEG-fMRI evidenziava una riduzione della diffusa attivazione BOLD precedentemente segnalata. I pazienti riuscivano quindi, dopo anni, a camminare con appoggio e veniva avviata la progressiva riduzione fino all'azzeramento di CZP, LTG e PHT.

CONCLUSIONI

La drastica riduzione della sindrome mioclonica e le modificazioni del quadro elettrofisiologico dopo anni di politerapia, con recupero di un minimo di autonomia da parte dei pazienti, documenta l'ampio spettro di attività e l'efficacia del trattamento in patologie neurodegenerative, caratterizzate dalla coesistenza di differenti tipi di crisi e da una disabilitante sindrome mioclonica. La marcata riduzione dell'attivazione BOLD durante l'esecuzione di un compito motorio risulta sovrapponibile a quella rilevata nel recupero funzionale dopo lesione ischemica (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Lehesjoki AE. *Clinical features and genetics of Unverricht-Lundborg disease*. Adv Neurol, 89:193-197, 2002
2. Di Giaimo R, Riccio M, Santi S, et al. *New insights into the molecular basis of progressive myoclonic epilepsy: a multiprotein complex with cystatin B*. Hum Mol Genet, 11:2941-2950, 2002
3. Henry TR, Leppik IE, Gummit RJ, Jacobs M. *Progressive myoclonic epilepsy treated with zonisamide*. Neurology, 38:928-931, 1998
4. Ward NB, Brown MM, Thompson Ac, Frakowiak R. *The influence of time after stroke on brain activation during a motor test*. Ann Neurol, 6:829-834, 2004

Efficacia della terapia con zonisamide in add-on nel trattamento della epilessia farmacoresistente in un paziente con polimicrogiria e pattern CSWS

Efficacy of zonisamide adjunctive therapy in a patient with refractory epilepsy associated with polymicrogyria and CSWS

R. Nardello, V. Sanfilippo, A. Compagno, D. Vecchio

Dipartimento Universitario Materno Infantile, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi, Palermo

SUMMARY

We report a 9-year-old patient with partial refractory epilepsy associated with polymicrogyria and continuous spike-and-wave during slow-wave sleep (CSWS) pattern who responds to zonisamide (ZNS) adjunctive treatment. This led us to consider ZNS as a further therapeutical choice for drug-resistant seizures in children with cortical malformations.

Key-words: Polymicrogyria, Refractory epilepsy, CSWS, ZNS

INTRODUZIONE

La polimicrogiria è una malformazione cerebrale, inclusa fra le anomalie della organizzazione corticale, che si caratterizza per la presenza di un numero eccessivo di circonvoluzioni strettamente affiancate. Ad essa è associato un ampio spettro di manifestazioni cliniche, che variano da deficit selettivi delle funzioni corticali superiori a quadri di grave encefalopatia, tetraparesi spastica e ritardo mentale (1). Inoltre, sono spesso associati una epilessia farmacoresistente con crisi a semeiologia varia (focali semplici e complesse, drop attacks, mioclono negativo, assenze atipiche etc.) e un pattern CSWS (2). Le crisi epilettiche e l'attività parossistica EEG contribuiscono al peggioramento dell'outcome e, pertanto, è fortemente raccomandato un trattamento anti-epilettico precoce e mirato. Tuttavia, a causa dell'alto tasso di farmacoresistenza, una terapia efficace non sempre è attuabile. Studi recenti hanno dimostrato l'utilità della ZNS

nel trattamento di vari tipi di crisi in un ampio campione di bambini con epilessia (3). In questo lavoro, riportiamo la sua efficacia in add-on in un paziente con crisi farmaco-resistenti, polimicrogiria e pattern EEG CSWS.

MATERIALI E METODI

Il paziente è un bambino di 9 anni che giungeva alla nostra osservazione all'età di 17 mesi per un approfondimento diagnostico in merito a un quadro di emiparesi sinistra. All'età di 23 mesi, sopraggiungevano crisi focali secondariamente generalizzate e drop attacks. Veniva introdotta in terapia la CBZ, senza beneficio clinico. Alla RM si evidenziava un quadro malformativo encefalico complesso con polimicrogiria dell'emisfero destro più accentuata in sede insulo-temporo-parietale (Fig. 1). Inoltre, già all'età di 3 anni, il paziente presentava regressione del linguaggio e disturbi del comportamento. L'introduzione in add-on del TPM

Figura 1. Polimicrogiria emisfero destro più accentuata in sede insulo-temporo-parietale.

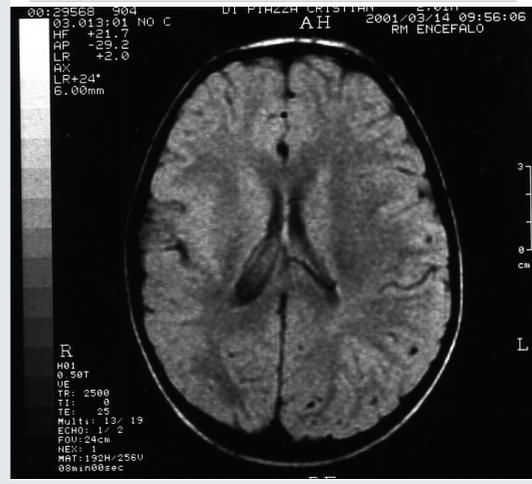


Figura 2. EEG pre-ZNS.



comportava solo un lieve miglioramento del quadro elettro-clinico, per cui veniva sospeso alcuni mesi dopo. All'età di 4 anni e 4 mesi, in concomitanza con la comparsa all'EEG del pattern CSWS (Fig. 2), si assisteva a un peg-

giornamento della sintomatologia critica e del funzionamento cognitivo e comportamentale. Pertanto, si introduceva in terapia anche il CLB, e si procedeva alla sostituzione della CBZ con il VPA, con scarso successo terapeu-

Figura 3. EEG post-ZNS.



tico. All'età di 5 anni, veniva effettuato un ciclo di idrocortisone (HC), interrotto per l'insorgenza di effetti indesiderati. Dopo alcuni mesi, veniva sospeso il CLB e si introduceva l'etosuccimide (ESM). Tuttavia, per il perdurare del pattern CSWS, all'età di 6 anni, veniva introdotto il sulthiame (STM) e, in seguito, il CZP, ancora con scarsi risultati. A 7 anni, per il persistere del quadro elettro-clinico, si sospendeva il STM e si tentava un secondo ciclo di HC, che produceva solo un lieve miglioramento sintomatologico senza alcuna modificazione del quadro EEG. Pertanto, dopo circa un anno, si è proceduto alla progressiva sospensione del CZP e alla introduzione in terapia della ZNS, in add-on a VPA ed ESM, iniziando con una posologia di 1 mg/Kg/die con lenta titolazione fino alla dose di 10 mg/Kg/die.

RISULTATI

A seguito della introduzione della ZNS si è verificata una riduzione delle crisi pari a > 50%, in particolare dei drop attacks, in assenza di

effetti indesiderati. Inoltre, si è verificato un apprezzabile miglioramento del quadro EEG, per una frammentazione del pattern CSWS (Fig. 3), senza modificazioni di rilievo a distanza di un anno di follow-up.

DISCUSSIONE

I pochi studi disponibili sulla ZNS per l'età pediatrica attestano una buona risposta in pazienti non responders con crisi focali con o senza generalizzazione. I quadri malformativi corticali si associano spesso ad anomalie di tipo epilettico che, a loro volta, possono contribuire al peggioramento della prognosi determinata dalla patologia di base. Il trattamento delle crisi epilettiche e delle alterazioni EEG, specie se persistenti, rappresenta un momento fondamentale di una corretta gestione terapeutica, ma di difficile attuazione per la frequente farmacoresistenza. Il caso clinico riportato suggerisce la verosimile utilità di impiego della ZNS nel trattamento della epilessia farmacoresistente associata a gravi patologie malformative cerebrali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, et al. *Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria*. Brain & Development, 24:758-765, 2002
2. Guerrini R, Genton P, Bureau M, et al. *Multilobar polymicrogyria, drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus*. Neurology, 51(2):504-512, 1998
3. Baulac M, Leppik IE. *Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures*. Epilepsy Research, 75:75-83, 2007

Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità della zonisamide come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia focale gravemente farmacoresistente

Evaluation of the efficacy and tolerability of zonisamide as adjunctive therapy in adults with refractory partial epilepsy

M. Santosabato, G. Boero*, T. Francavilla, A. De Palo, M. La Dogana, M. Plantamura, P. Lamberti, L.M. Specchio°, P. Molavero, M. Bitetto, A. La Neve

Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi, Bari; *Divisione di Neurologia, Ospedale "S.S. Annunziata", Taranto; °Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Università degli Studi, Foggia

SUMMARY

The aim of this open-label prospective study is to evaluate the effectiveness of zonisamide (ZNS) in adults with refractory partial epilepsy. The study is divided into three periods: a) baseline (3 months at stable therapy); b) ZNS titration up to 50 mg b.i.d. (> 2 months); c) follow-up period with ZNS dose increases in relation to clinical judgement. 33 pts were enrolled (mean age 39 years, 21/33 with Remote Symptomatic Partial Epilepsy). 14 pts, with at least three months of follow-up, entered efficacy analysis: it has been observed a reduction in seizure monthly frequency during last three months compared to baseline (mean+SD 27.2+36.2 and 31.7+12.5, respectively) ($p = 0.2$). 5 (15%) pts dropped-out because of adverse events.

Key-words: Zonisamide, Add-on therapy, Refractory partial epilepsy

INTRODUZIONE

Riportiamo i dati preliminari relativi alla nostra esperienza sull'uso della ZNS come terapia aggiuntiva in pazienti adulti affetti da epilessia focale farmacoresistente seguiti presso il centro per l'epilessia del Policlinico di Bari.

MATERIALI E METODI

Lo studio longitudinale, prospettico, in aperto, prevede tre periodi:

- basale (3 mesi): osservazione a terapia stabile;
- titolazione del farmaco (> 2 mesi) alla dose iniziale di 50 mg b.i.d., con successivi incrementi di 50 mg/die ogni 2 settimane fino a 300 mg/die;
- osservazione: ZNS può essere aumentata,

secondo il giudizio clinico, fino alla dose massima tollerata.

Popolazione in studio

Criteri di inclusione:

- età superiore a 16 anni;
- farmacoresistenza ad almeno due precedenti farmaci antiepilettici (FAE);
- terapia antiepilettica concomitante stabile nei 3 mesi precedenti.

Criteri di esclusione:

- patologia neurologica o sistemica progressiva;
- scarsa compliance.

Parametri di efficacia

L'efficacia del farmaco viene valutata nei pazienti con almeno tre mesi di follow-up, confrontando la frequenza mensile delle crisi nell'ultimo trimestre di trattamento rispetto al trimestre del periodo basale.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche del campione.

Pazienti	N 33
Tipo di epilessia parziale	
Lesionale	21
Criptogenetica	12
Classificazione sindromica	
EF frontale	5
EF temporale	16
EF parietale	2
EF occipitale	3
EF multilobare	3
Non identificata	4
Lateralizzazione	
Destra	9
Sinistra	18
Non identificata	6
Età di esordio della sdr. epilettica	8 anni (range 1-49)
Mediana (range)	
Durata di malattia	28 anni (range 3-42)
Mediana (range)	

La tollerabilità viene valutata riportando a ogni visita l'occorrenza di eventi avversi. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test di Willcoxon per il confronto delle medie in campioni appaiati.

RISULTATI

Al 31/01/2008 sono stati arruolati 33 pazienti (Tab. 1), di età mediana di 39 anni (16-61).

- 32 pazienti avevano un grado di farmacoresistenza IIIB e 1 IIIA (1) e avevano assunto in media 5.6 (+2.4) FAE (range 1-11);
- 2 pazienti erano stato sottoposti a impianto dello stimolatore vagale;
- 2 pazienti assumevano una monoterapia di base, 31 pazienti una politerapia;

- nel periodo basale la frequenza mediana mensile delle crisi era 9.3;
- un paziente è stato sottoposto a terapia chirurgica dell'epilessia senza risultato; 20 pazienti sono stati giudicati non operabili; 5 sono in corso di valutazione prechirurgica; i rimanenti la hanno rifiutata.

Efficacia

Quattordici pazienti possiedono almeno tre mesi di osservazione per cui sono entrati nell'analisi di efficacia: si è osservato una riduzione statisticamente non significativa ($p = 0.20$) della frequenza delle crisi nell'ultimo trimestre di osservazione (media mensile + DS: 27.2 + 36.2) rispetto al periodo basale (31.7 + 12.5).

- Attualmente 25 pazienti (75%) continuano la terapia con ZNS e 8 (25%) sono usciti dallo studio.
- 3 pazienti hanno interrotto il trattamento durante il periodo di titolazione per recrudescenza delle crisi.

Tollerabilità

Nella valutazione di tollerabilità sono stati inclusi tutti i pazienti:

- 5 pazienti (15%) hanno interrotto il trattamento per effetti collaterali [vertigini (2), astenia (2), nausea (1)];
- 2 pazienti hanno presentato calo ponderale e addominalgie di intensità e durata tali da non determinare la sospensione del trattamento.

CONCLUSIONI

I pazienti da noi osservati sono tutti gravemente farmacoresistenti e prevalentemente in trattamento politerapico.

I dati preliminari del nostro studio suggeriscono una buona tollerabilità e una discreta efficacia della ZNS.

BIBLIOGRAFIA

1. Perucca E. *Pharmacoresistence in epilepsy. How should it be defined?* CNS Drugs, 10:171-179, 1998

Levetiracetam in monoterapia: efficacia e tollerabilità nella pratica clinica

Levetiracetam in monotherapy: efficacy and safety in clinical practice

E. Cesnik, V.C. Monetti, E. Fallica, E. Antiga, V. Govoni, A. Lupato

Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, *U.O. di Neurologia, *U.O. Clinica Neurologica; Azienda Ospedaliera-Universitaria "S. Anna", Ferrara

SUMMARY

In this study we report our ambulatorial experience about LEV as monotherapy in patients with partial epilepsy. All patients were followed up to 6 months after LEV was started. Our follow-up data regarding LEV as a monotherapy suggest that this new AED can be effective, well tolerated, and safe in patients with new focal epilepsies and with low tolerability versus traditional AEDs.

Key-words: Monotherapy, Levetiracetam, Partial seizures

INTRODUZIONE

Il LEV è un farmaco antiepilettico di nuova generazione dal meccanismo d'azione innovativo rispetto agli altri AEDs. In numerosi studi multicentrici randomizzati il LEV è stato utilizzato in monoterapia mostrando uno spettro di efficacia paragonabile agli AEDs di vecchia generazione con un miglior profilo di tollerabilità.

Riportiamo la nostra esperienza relativa a pazienti afferenti all'ambulatorio Epilessia dell'Unità Operativa di Neurologia di Ferrara trattati con LEV in monoterapia come farmaco di prima linea e di conversione.

MATERIALI E METODI

Dal database dell'ambulatorio dedicato alla Diagnosi e Cura dell'Epilessia, abbiamo selezionato tutti i pazienti con epilessia parziale in monoterapia con LEV come farmaco di prima scelta o di conversione che avessero un follow-up di almeno 6 mesi. Sono stati inclusi 32 soggetti (età: 52,2 anni \pm 21,9/20 maschi-12 femmine) con una storia media di malattia di 5.4 anni (\pm 9,58), distinti in due sottogruppi:

- 15 soggetti in monoterapia con LEV come "first AED" (età: 53,4 \pm 22,4 /10 maschi-5 femmine);
- 17 soggetti in monoterapia con LEV come "switch" da altri AEDs (17 pazienti; età media 51,1 \pm 21,9 /10 maschi-7 femmine).

Per ciascun gruppo sono stati raccolti i dati anagrafici, l'anamnesi epilettologica e farmacologica. L'utilizzo di un "seizure diary" ha consentito di calcolare e confrontare la frequenza delle crisi nei due mesi precedenti l'inizio del trattamento con LEV con quella successiva. I dati sono stati desunti da regolari visite di follow-up, a cadenza mensile nei primi 3 mesi di terapia, e quindi trimestralmente nel follow-up a 1 anno. Tutti i pazienti avevano una durata complessiva media di follow-up di 13,5 mesi (range: 6-30 mesi).

RISULTATI

Dei 15 pazienti in monoterapia con LEV come "first AED", 11/15 erano liberi da crisi, in 4/15 si è resa necessaria una sospensione-sostituzione di LEV, in 2 casi per inefficacia e in altri 2 per la presenza di effetti collaterali (aggressività e eccessiva sonnolenza).

I 17 pazienti in cui il LEV è stato usato come terapia di conversione avevano una storia media di malattia di 6,6 anni, ovviamente di maggior durata rispetto al gruppo di soggetti in terapia con LEV come farmaco di prima scelta (4,4 anni).

Il dosaggio di LEV utilizzato in ambedue i gruppi era compreso tra i 1500 e 3000 mg/die. Nei pazienti in cui il LEV è stato usato come terapia successiva, i farmaci sostituiti sono stati:

- CBZ in monoterapia: 7 casi (tutti per intolleranza);
- CBZ in associazione con VPA: 1 caso (per intolleranza e inefficacia);
- VPA in monoterapia: 3 casi (per intolleranza);
- OXA in monoterapia: 2 casi (per intolleranza);
- PHT in monoterapia: 1 caso (per intolleranza);
- PB in monoterapia: 1 caso (per intolleranza);
- TPM in monoterapia: 1 caso (per inefficacia);
- TPM in associazione con LTG: 1 caso (per intolleranza).

Per quanto riguarda l'efficacia, il follow-up a lungo termine in questo gruppo ha documentato una significativa percentuale di pazienti liberi da crisi (70,6%); di questi, 9 lo erano già, 3 lo sono diventati. Due pazienti hanno riportato una riduzione della frequenza delle crisi di oltre il 50%, mentre in due soggetti la frequenza è rimasta invariata e in 1 caso si è osservato un lieve incremento delle crisi.

Per nessuno dei pazienti passati a LEV si è resa necessaria sospensione del farmaco.

CONCLUSIONI

In accordo con la letteratura (1, 2), i dati della nostra pratica clinica confermano nei pazienti con epilessia parziale l'efficacia e la buona tollerabilità di LEV in monoterapia, anche nel lungo termine, sia come farmaco di prima scelta che come "switch" da AEDs tradizionali. Si può ritenere pertanto il LEV un valido farmaco da utilizzare come monoterapia soprattutto in pazienti epilessia focale che presentano una basso profilo di tolleranza nei confronti di altri AEDs.

BIBLIOGRAFIA

1. Alsaadi TM, Shatzel A, Marquez AV, et al. *Clinical Experience of Levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1-year follow-up study*. *Seizure*, 14:139-144, 2005
2. Befts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. *Clinical experience of marketed levetiracetam in a epilepsy clinic-a one-year follow-up study*. *Seizure*; 12(3):131-135, 2003

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

Gli insuccessi della chirurgia dell'epilessia

7 giugno 2008

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

aggiornamenti in
epilettologia 2008

aggiornamenti
in epilettologia

AGGIORNAMENTI
IN EPILETTOLOGIA

Epilessia del lobo temporale con semeiologia critica modificata da terapia chirurgica inefficace

Ictal symptomatology in temporal lobe epilepsy modified after ineffective surgery

P. Benna, R. Colonna, F. Bert, E. Montalenti

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino

SUMMARY

We describe the case of a female patient who underwent surgery twice for drug-resistant left temporal partial epilepsy and presented, many years after surgery, acoustic illusions occurring very frequently, and the results of her video-EEG recording

Key-words: Left temporal epilepsy, Acoustic illusions, Epilepsy surgery

INTRODUZIONE

Tra i casi di epilessia farmacoresistente trattati chirurgicamente senza successo, alcuni si caratterizzano per una modificazione della sintomatologia critica (1, 2). Tale variazione può comportare problemi diagnostici differenziali (3). Il caso descritto si propone di esemplificare tale condizione.

DESCRIZIONE DEL CASO

Femmina, 34 anni, familiarità positiva per epilessia. Crisi febbrile prolungata a 11 mesi, rare crisi convulsive afebrili nell'infanzia. A 8 anni episodi di rottura del contatto che persistono fino a 11 anni, ricompaiono dai 13 ai 19 anni pluriquotidiani e con frequenti generalizzazioni. Le crisi riprendono, in concomitanza a terapia ormonale, a 21 anni, spesso secondariamente generalizzate, con scarsa risposta ai farmaci. A 22 anni la RM evidenzia sclerosi temporale mesiale sinistra, la video-EEG crisi ad origine dal lobo temporale sinistro; viene pertanto sottoposta (gennaio 1996) ad amigdalo-ippocam-

pectomia selettiva, complicata da raccolta ascessuale comportante stato di male convulsivo, evacuata chirurgicamente. Sei mesi dopo l'intervento, nuovo stato di male convulsivo, ed esordio di crisi parziali semplici a semiologia uditiva illusoria (i suoni vengono percepiti distorti). A 24 anni la video-EEG conferma l'origine temporale sinistra degli eventi critici; nel gennaio 1997 reintervento con ampliamento della resezione corticale temporale sinistra e con transezioni subpiali nella parte posteriore del lobo (all'elettrocorticografia scariche critiche in tale area corticale). Qualche mese dopo ricompaiono le crisi semplici a semiologia uditiva, con incostante evoluzione in disfasia e secondaria generalizzazione; compaiono altresì disartria e/o disfasia intercritiche. Solo una politerapia è in grado di controllare, dall'età di 27 anni, gli episodi generalizzati, mentre le crisi uditive persistono, con frequenza variabile e incremento catameniale, spesso pluriquotidiane. Ai sintomi illusori vengono ad associarsi nel tempo allucinazioni semplici (ticchettio, sibilo, fischio), lateralizzate ora a sinistra, ora a destra, ora percepite come bilaterali, sempre criticate

Figura 1. Scarica critica temporale anteriore sinistra durante dispercezione uditiva.

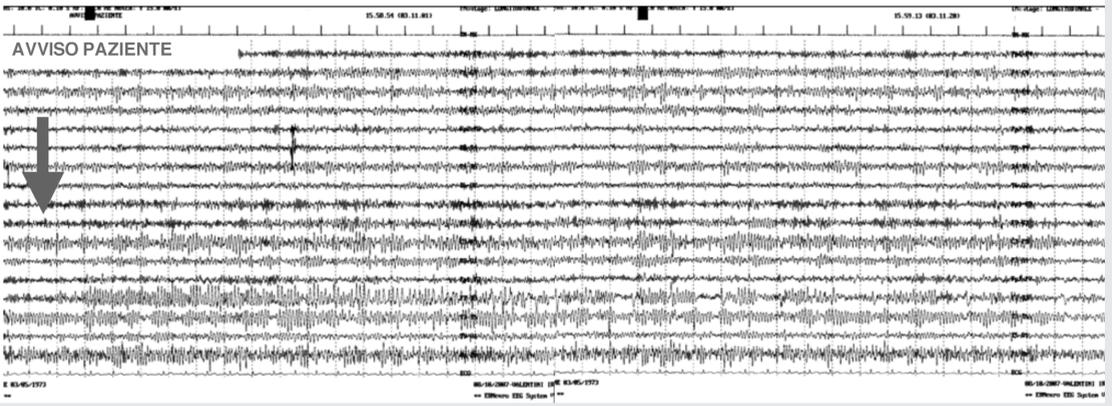
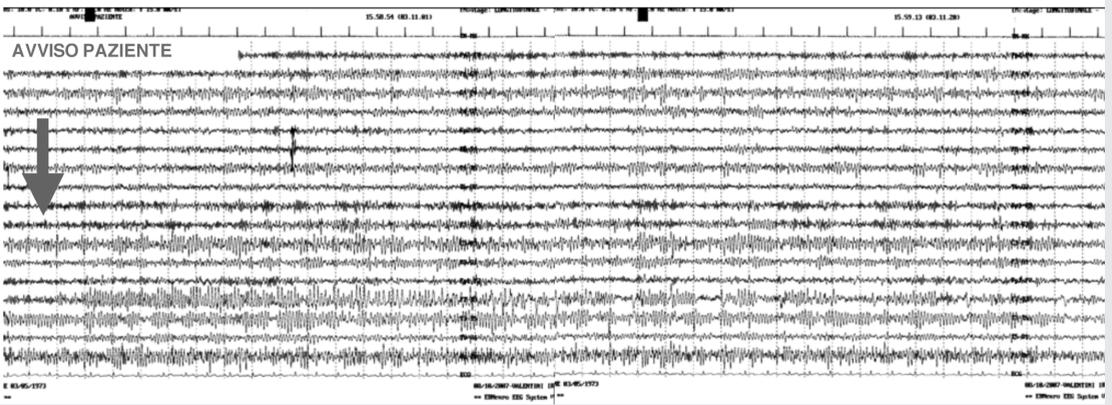


Figura 1. Scarica critica ed anomalie intercritiche durante sonno.



(e vissute come fastidiose), raramente associate a dispercezioni uditive più complesse (canzoni) e ad allucinazioni visive.

A causa di un grappolo intenso di crisi la paziente è ospedalizzata: l'EEG intercritico in veglia è normale; la RM mostra cavità chirurgica temporale anteriore sinistra ed atrofia temporo-insulare con alterazione di segnale indicativa di esiti gliotico-cicatriziali oltre alla persistenza della circonvoluzione temporale T1; all'audiometria ipoacusia a sinistra per le frequenze acute. A causa di tale reperto, della scarsa rilevanza dell'EEG, delle caratteristiche degli eventi critici, poco stereotipati e non associati ad elementi parossistici di frequente riscontro nelle crisi del lobo temporale (rottura del contatto e automatismi) sono prese in considerazione

altre eziologie (allucinazioni da deafferentazione, crisi psicogene). Nel corso di video-EEG della durata di 3 ore vengono registrati 9 episodi, di cui 8 privi di correlato elettrico, anche aspecifico; un unico episodio – con dispercezione uditiva bilaterale – ha presentato come correlato elettrico una scarica critica della durata di 30 secondi, a carico della regione temporale anteriore di sinistra, inizialmente in banda alfa, poi con evoluzione in frequenze più lente terminate da un pattern stop-start-stop, non propagata alle derivazioni posteriori o soprasilviane (Fig. 1). Una scarica analoga, senza alcun correlato clinico, è stata registrata in sonno, nel corso del quale compaiono anche, con la stessa topografia, rare anomalie epilettiformi intercritiche non evidenti in veglia (Fig. 2)

CONCLUSIONI

Il caso si presta ad alcune considerazioni: la sintomatologia presentò elementi tipici di epilessia temporale mesiale ed altri atipici (elevata frequenza critica, facile tendenza a generalizzare); i sintomi neocorticali divennero evidenti, e isolati, quando si asportarono le strutture responsabili della sintomatologia mesiale; l'EEG intercritico contribuisce scarsamente a dimostrare la natura epilettica degli episodi parossistici (in possibile rapporto alla limitata estensione della zona epilettogena ed alla sua collocazione); l'EEG critico è anch'esso poco sensibile (in possibile relazione con una scarsa propagazione della scarica critica dovuta alle transezioni subpiali, ammesso che tutti gli episodi segnalati riconoscano una natura epilettica).

BIBLIOGRAFIA

1. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. *Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis*. Brain, 128:1188-1198, 2005
2. Williams VG, Tremont G, Blum AS. *Musical hallucinations after left temporal lobectomy*. Cog Behav Neurol, 21:38-40, 2008
3. Evers S, Ellger T. *The clinical spectrum of musical hallucinations*. J Neurol Sci, 227:55-65, 2004

Studio di efficacia e sicurezza della stimolazione vagale nella terapia dell'epilessia farmacoresistente

Efficacy and safety of vagal nerve stimulation in refractory epilepsy

A. Bernardi, G. Vatti, B. Guerra, S. Casali, S. Buoni, M.A. Farnetani, B. Pucci, E. Santarnecchi, D. Marino, A. Mariottini, R. Rocchi

Dipartimento di Neuroscienze, Sezione Neurologia, Policlinico "Le Scotte", Siena

SUMMARY

We retrospectively studied efficacy and safety of VNS in 34 refractory epileptic patients. VNS proved to be a safe procedure with low incidence of minor side effects. A clinically relevant improvement on seizure frequency and QOL was observed in the majority of subjects.

Key-words: Epilepsy, VNS, QOL

INTRODUZIONE

La terapia chirurgica delle epilessie farmacoresistenti (EFR) trova applicazione elettiva nei pazienti con zona epilettogena (ZE) unica e distinta dalle aree eloquenti. Le patologie psichiatriche e le encefalopatie progressive rappresentano controindicazioni assolute.

L'alternativa al trattamento chirurgico è rappresentata dalle procedure palliative, come la stimolazione vagale (VNS). Dalla analisi della letteratura emerge un'ampia variabilità dei risultati, che vanno dal 25 (1) al 71% (2), considerando come parametro di efficacia la riduzione delle crisi maggiore del 50%. Il trattamento con VNS risulta oneroso per il S.S.N., ma i costi possono essere recuperati in virtù del miglioramento clinico (3). Di conseguenza, la verifica di efficacia e sicurezza del VNS deve essere oggetto di analisi periodica sui pazienti trattati, per ottimizzare la selezione dei pazienti e valutare il rapporto costo-beneficio.

Lo studio ha lo scopo di valutare efficacia e sicurezza del trattamento con VNS in una popolazione di pazienti con EFR non candidabili alla chirurgia, seguiti presso la Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

MATERIALI E METODI

Sono stati esaminati 34 pazienti (20 femmine e 14 maschi), sottoposti ad impianto VNS tra il 1999 e il 2007, con età compresa tra 4 e 58 anni. Il periodo di follow-up è compreso tra 6 e 72 mesi (media = 39,1 D.S. = +/-21,8). Abbiamo valutato l'efficacia del trattamento (frequenza mensile e gravità delle crisi), gli effetti collaterali, i parametri di stimolazione, la qualità di vita, le variazioni successive all'impianto per numero di farmaci assunti (AED), visite, ricoveri, esami strumentali. In 10 pazienti sono stati valutati anche i possibili effetti sull'attività cardiaca mediante Holter ECG e ecocardiogramma. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: G1 (riduzione crisi $\geq 75\%$), G2 ($50\% < \text{riduzione} < 75\%$), G3 (riduzione $< 50\%$ o effetto paradossale).

RISULTATI

Frequenza delle crisi: 7 pazienti (21%) rientrano nel G1. In 2 di questi le crisi sono scomparse. Cinque pazienti appartengono al G2 (15%), mentre i rimanenti 22 (64%) al G3 (Fig.

Figura 1. Diminuzione della frequenza delle crisi (%).

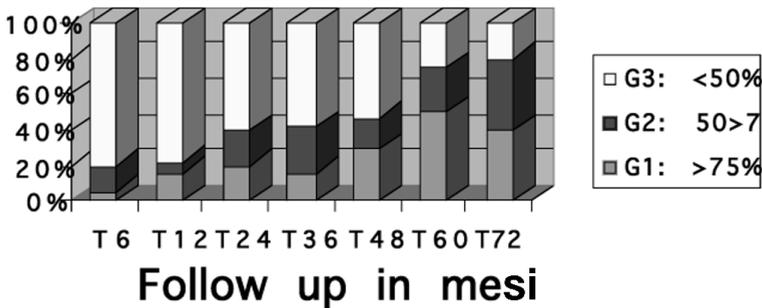
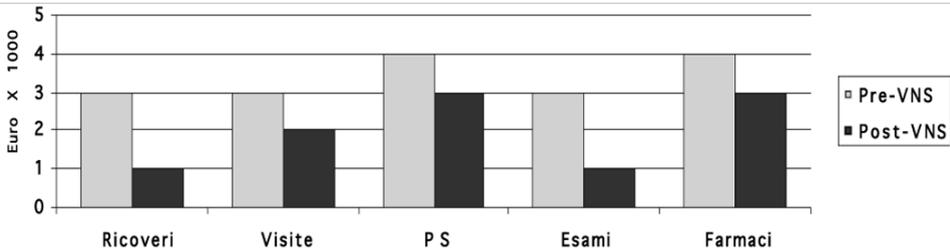


Figura 2. Diminuzione dei costi sanitari.



1). La qualità di vita è stata valutata in 10 pazienti collaboranti mediante QOLIE-31 e con intervista strutturata ai parenti in 10 pazienti pediatrici o non collaboranti. Un miglioramento sensibile è emerso nell' 85% dei pazienti, 1 non ha presentato variazioni, 2 hanno subito un peggioramento. In 12 pazienti si sono verificati effetti collaterali, tutti transitori e di lieve entità. I 10 pazienti sottoposti ad ecocore e monitoraggio Holter-ECG pre e post- VNS, non hanno mostrato alcuna modificazione dei parametri cardiaci. I valori di intensità dell'impulso utilizzati variano da 0,25 a 2,50 mA (mediamente 1,5 mA), con un'efficacia massima media di 1 mA. Nel G1 l'intensità media è stata 1,5 mA, nel G2 1,6 mA, mentre il G3 ha richiesto valori pari a 2,1 mA. L'applicazione del VNS ha prodotto in 10 pazienti un risparmio di oltre il 50% dei costi sanitari, per riduzione delle visite specialistiche, accessi al Pronto Soccorso e dei ricoveri (Fig. 2). In 7/34 (21%) è stato tolto solo 1 AED, in 22 (64%) la terapia è rimasta invariata, in 5 (15%) è stato necessario aumentare il numero di farmaci.

CONCLUSIONI

Oltre il 30% dei pazienti presenta una riduzione delle crisi clinicamente significativa. Si osserva inoltre un miglioramento della QoL che coinvolge anche i non responders. I pazienti responders hanno richiesto intensità di stimolo minori. Non sono state osservate interferenze patologiche sui parametri cardiaci. Gli elevati costi dell'impianto di VNS, sono compensati sin dai primi anni, da una sensibile riduzione dei costi sanitari diretti.

BIBLIOGRAFIA

1. Menachem EB, MD, et al. *Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients.* Neurology, 59:s44-s47, 2002
2. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, et al. *Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients.* Seizure, 15:483-490, 2006
3. Rocchi R. *Aspetti economici del trattamento chirurgico dell'epilessia farmacoresistente.* Siena Workshop on Epilepsy, 10-11/05/2002

La callosotomia nelle epilessie farmacoresistenti. Esperienza di 25 anni di follow-up

Callosotomy in drug-resistant epilepsies. 25 years follow-up experience

A. Paggi, A. Ortenzi, N. Foschi, N. Zamponi*, M. Fabri#, F. Rychlicki°, M. Scerrati^

Centro Epilessia/Clinica di Neurologia, °SOD NPI Salesi, #Istituto di Fisiologia Umana, °SOD Neurochirurgia, ^Clinica di Neurochirurgia, Azienda O.U. "Ospedali Riuniti", Ancona

SUMMARY

Purpose: we reviewed all patients submitted to callosotomy from 1983. We want to analyze the efficacy of this surgical treatment over a long period of follow-up and in which kind of seizures is more effective. **Methods:** out of 52 patients we collected data of 31 cases still followed-up in our Epilepsy Centre. We obtained data about type and frequency of seizures distinguished in 5 groups (seizure-free, reduction >75%, >50%, <50% and unchanged/worsened). Furthermore we divided our cases in three groups: monofocal, multifocal and Lennox-Gastaut sy. We correlated the results of most frequent type of seizure: atonic-hypertonic seizures (A/I), partial complex seizures (PC) and generalized tonic-clonic seizures (GTCS). As regards the evaluation of the epilepsy types we used the Rathore scale (2007). **Results:** all cases suffered from A/I or PC, 18 cases from GTCS. Out of A/I seizures 27 cases (20 seizure-free) resulted responders (at least > 50% reduction) whereas 18 cases (7 seizure-free) in PC and 12 (11 seizure-free) in GTCS. As regards the epilepsy type we found 12/13 cases in monofocal epilepsies into I-IV classes of Rathore scale versus 6/11 cases in multifocal epilepsies and 3/7 in Lennox-Gastaut sy. In 9 cases callosotomy underwent in two times with better result after second time. **Conclusions:** we emphasize the callosotomy as palliative surgical treatment in drug-resistant epilepsy especially for A/I seizures.

Key-words: Callosotomy, Drug-resistant epilepsy, Epilepsy surgery

INTRODUZIONE

La callosotomia costituisce il primo presidio in ordine temporale tra gli approcci chirurgici cosiddetti "palliativi" nelle epilessie farmacoresistenti. Negli anni '70-'80 furono definite le caratteristiche di selezione dei pazienti candidabili, in particolare la presenza di crisi atonico-ipertoniche con caduta ed una focalità EEG frontale (1, 2).

Negli anni più recenti altre metodiche "palliative" hanno avuto notevole sviluppo, quali la stimolazione del nervo vago o dei nuclei subtalami (3, 4).

In questo lavoro abbiamo voluto riesaminare la nostra casistica trattata fin dagli anni '80 e '90 e verificarne i risultati nel lungo periodo.

MATERIALI E METODI

Retrospectivamente abbiamo preso in considerazione tutti i pazienti sottoposti a callosotomia sia anteriore che totale dal 1983 ad oggi. Vengono riportati i dati dei pazienti ancora seguiti presso il nostro centro (31/52). Abbiamo raccolto i seguenti dati: tipo e frequenza delle crisi, media mensile prima dell'intervento ed in step successivi, quadro neurologico e psichico, terapie antiepilettiche, esami strumentali e di neuroimmagine, EEG, malattie concomitanti. Abbiamo suddiviso i risultati per tipo di crisi secondo 5 gradi di efficacia: assenza di crisi, riduzione > 75%, > 50%, < 50%, invariati e/o peggiorati. Inoltre, abbiamo suddiviso la casistica in tre gruppi: epilessia monofocale, multifocale, Sindrome di Lennox-Gastaut. Per quest'ultima valutazione abbiamo

utilizzato la scala multifattoriale di Rathore (5) che prevede 8 classi di risultati, dall'assenza di tutti i tipi di crisi (classe 1) fino al completo insuccesso (classe 8).

RISULTATI

Dei 52 casi sottoposti a callosotomia negli ultimi 25 anni, riportiamo i dati di 31 soggetti ancora sotto nostra osservazione: 18 maschi, 13 femmine, età media 40,2 anni (SD 9,6) età media al momento della callosotomia 24,5 (SD 8,2; min 8, max 41), durata media dell'epilessia all'intervento 17,5 (SD 7,3; min 3, max 36). Il follow-up medio dopo l'intervento è stato di 15,4 anni (SD 4,9; min 7, max 22). Il primo caso eseguito nel novembre 1983 è deceduto a luglio 2007.

Tutti i pazienti presentavano crisi atoniche o ipertoniche con caduta (A/I) e crisi parziali complesse (PC), 18 casi crisi tonico-cloniche generalizzate (GTC), 6 casi anche mioclonie e solo 4 crisi parziali semplici. La frequenza delle crisi (A/I, PC, GTC) prima della callosotomia era molto elevata: minimo settimanale fino a oltre 100/mese. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a ripetuti tentativi terapeutici farmacologici senza risultati apprezzabili, in particolare per la persistenza delle crisi A/I.

Per quanto riguarda il tipo di epilessia, si trattava di forme focali in prevalenza sintomatiche in 24 casi e di Sindrome di Lennox-Gastaut in 7. Abbiamo comunque preferito suddividere la casistica nei seguenti tre gruppi: epilessie monofocali, epilessie multifocali, lasciando invariato il gruppo con Sindrome di Lennox-Gastaut. Nella Tab. 1 si evidenzia che per le crisi A/I risultano responders, cioè con un risultato > 50%, ben 27 casi su 31, con un alto numero di casi seizure-free (20). Per gli altri tipi di crisi il risultato è minore anche se abbastanza confortante: 12 responders su 18 per le GTC e 18/31 per le PC.

Le correlazioni tra il risultato della callosotomia nei tre tipi di epilessia e le classi della scala di Rathore (5) hanno evidenziato per il gruppo delle epilessie monofocali 3 casi in classe 1, 7 casi in classe 3, 2 casi in classe 4 e quindi responders; per le epilessie multifocali

Tabella 1. Risultato della callosotomia correlato con il tipo di crisi.

	100%	> 75%	> 50%	< 50%	Invariate
A/I	20	6	1	0	4
GTC	11	0	1	0	6
PC	7	7	4	3	10

4 casi in classe 3, 2 in classe 4 (responders); infine per le Sindrome di Lennox-Gastaut 3 casi responders. Appare quindi evidente un miglior risultato nelle epilessie monofocali.

DISCUSSIONE

Dall'analisi dei risultati correlati con i tipi di crisi più frequenti (A/I, GTC e PC) si evidenzia un'elevata risposta soprattutto delle prime (87.1% responders; 64.5% seizure-free). Tale dato è in linea con quanto riportato dalla letteratura anche recente (6). Inoltre, la valutazione per tipo di epilessia [monofocale, multifocale e Sindrome di Lennox-Gastaut utilizzando la scala di Rathore (5)] ha mostrato una migliore risposta nelle epilessie monofocali con una quasi totalità dei casi entro le prime 4 classi. Abbiamo inoltre analizzato l'andamento delle crisi nel lungo periodo di follow-up. Nella quasi totalità dei casi il miglioramento è rimasto stabile fin dopo i primi mesi; solo in 6 casi la terapia farmacologica ha dato qualche ulteriore beneficio. Inoltre, nei 9 casi sottoposti a callosotomia (sub)totale in due tempi, abbiamo osservato un migliore risultato dopo il secondo intervento.

CONCLUSIONI

Dopo 25 anni di esperienza riteniamo che la callosotomia ricopra ancora un importante ruolo nell'ambito delle terapie chirurgiche palliative delle epilessie farmaco-resistenti. Appare indispensabile una selezione rigorosa ed un accurato studio clinico-strumentale pre-chirurgico dei casi, per ottenere un risultato apprezzabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, et al. *Corpus callosotomy for epilepsy, I: seizure effects*. Neurology, 38:19-24, 1988
2. Quattrini A, Papo I, Paggi A, Ortenzi A, et al. *Anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy*. Advances in Epileptology, Raven Press Ltd. Vol.17: 42-45, 1989
3. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, et al. *Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients*. Seizure, 15(7):483-490, 2006
4. Chabardès S, Minotti L, Chassagnon S, Piallat B, et al. *Basal ganglia deep-brain stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy: review and current data*. Neurochirurgie, 54(3):436-440, 2008
5. Rathore C, Abraham M, Rao RM, et al. *Outcome after corpus callosotomy in children with injurious drop attacks and severe mental retardation*. Brain Develop, 29:577-585, 2007
6. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. *Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation*. Epilepsia, 47(1):115-122, 2006

Caratteristiche cliniche di una popolazione con epilessia focale ad esordio infantile sottoposta ad intervento chirurgico

Clinical features of a surgical infantile onset focal epileptic population

M. Balestri*, R. Mai, L. Castana, G. Didato, M. Rossi, G. Lo Russo, S. Francione

*Dottorato di ricerca in Scienze neurologiche applicate-Sezione Neurologia dello Sviluppo, Università degli Studi, Siena; Centro per la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson "C. Munari", Ospedale Niguarda "Ca' Granda", Milano

SUMMARY

Our purpose is to determine predictors of outcome among a population with infantile onset epilepsy who underwent surgical therapy. We examined the outcome and described clinical feature of 551 patients, subdivided into 5 infantile age-onset groups, operated on at "C. Munari, Center for Epilepsy Surgery". The results suggest unfavorable outcomes in < 1 year-onset patients, probably due to high seizure frequency, extra-temporal localization and multifocal cortical malformations. These data must be considered for a better presurgical selection of patients or prediction of outcome.

Key-words: Epilepsy surgery, Intractable epilepsy

INTRODUZIONE

Il trattamento chirurgico è un trattamento valido per molti pazienti con crisi farmacoresistenti (1). Emerge dalla letteratura la necessità di individuare precise caratteristiche preoperatorie per un affidabile indice prognostico dell'outcome chirurgico (2).

Abbiamo osservato le caratteristiche cliniche di una popolazione operata per epilessia focale ad esordio infantile, identificando, quando possibile, i criteri predittivi di outcome in relazione all'età di esordio.

MATERIALI E METODI

Dei 711 pazienti operati presso il centro per la chirurgia dell'epilessia "Claudio Munari" dal 1996 al 2006, sono stati individuati 551 pazienti, di cui 85 esorditi entro l'anno di vita (A), 137 tra 1-3 anni (B), 107 tra 4-6 anni (C), 98 tra 7-10 anni (D) e 124 tra 11-16 anni (E). Per cia-

scun gruppo, l'outcome (classificato secondo Engel 1993) è stato analizzato in relazione a: durata della malattia, localizzazione dell'intervento, diagnosi istologica e ad una serie di variabili cliniche (familiarità per epilessia e convulsioni febbrili, antecedenti, patologie infettive e traumatiche del SNC, convulsioni febbrili, compromissione neurologica e cognitiva, frequenza critica).

RISULTATI

Nel gruppo A è stato rilevato un outcome peggiore: 54% dei pazienti è in classe I mentre il 22% è in classe IV, quando negli altri gruppi la percentuale in classe I è compresa tra il 73-79%, mentre quella in classe IV non oltrepassa l'8% (Fig. 1). Tale gruppo sembra distinguersi per una maggior: familiarità per epilessia e convulsioni febbrili, antecedenti prenatali, compromissione neurologica e cognitiva, frequenza critica plurigiornaliera, presenza di

Figura 1. Outcome postchirurgico nella nostra popolazione.

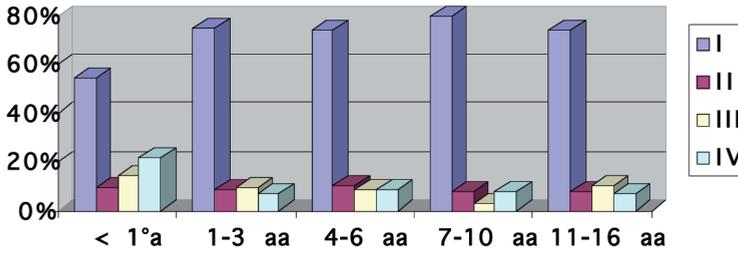
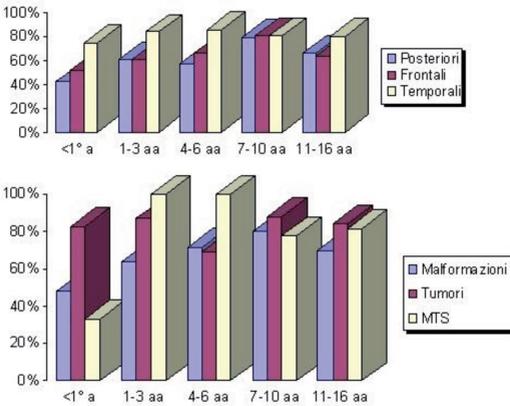


Figura 2. Rappresentazione dei pazienti in classe I di Engel secondo la localizzazione dell'intervento (a) e dell'istologia (b).



lesioni focali/multifocali alla RM, patologie malformative e per una minor incidenza di antecedenti perinatali; non presenta differenze consistenti per quanto riguarda la durata di malattia.

Valutando l'influenza sull'outcome della diagnosi istologica e della localizzazione dell'intervento (Fig. 2) si è visto che:

- per le patologie malformative è in classe I il 48% dei pazienti nel gruppo A, rispetto al 64% (B), 72% (C), 80% (D), 70% (E);
- per le patologie tumorali l'outcome è favorevole in tutti i gruppi;
- per gli interventi in regione posteriore è in classe I il 42% dei pazienti nel gruppo A, verso il 61% (B), 57% (C), 79% (D), 66% (E);
- per quelli in regione frontale la distribuzione è la seguente: 51,5%, (A) contro il 61% (B), 65,5% (C), 81% (D), 64% (E);

- una minor percentuale di guariti nel gruppo A si ritrova anche nei pazienti operati nel lobo temporale: 75% contro rispettivamente 84%, 86%, 81%, 80%.

CONCLUSIONI

Questi dati, depongono per una minor efficacia della chirurgia nei pazienti con esordio precoce delle crisi, come emerge dalla letteratura (3), non tanto per la durata della malattia (globalmente molto lunga per tutti i pazienti), quanto per la frequenza pluriquotidiana delle crisi, per la localizzazione più frequentemente extratemporale, per l'elevato numero di patologie malformative, spesso estese o multifocali. Tuttavia, tenendo presente che il 54% di questi pazienti è guarito dopo l'intervento, l'esordio precoce non può essere considerato come un fattore prognostico negativo, ma le variabili prese in considerazione potrebbero aiutare per una miglior selezione e prognosi dei candidati all'intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourgeois M, Sainte-Rose C, Lellouch-Tubiana A, et al. *Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood.* J Neurosurg, 90(5):833-842, 1999
2. Khoury JS, Winokur RS, Tracy JI, Sperling MR. *Predicting seizure frequency after epilepsy surgery.* Epilepsy Res, 67(3):89-99. 2005
3. Cossu M, Lo Russo G, Francione S, et al. *Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures.* Epilepsia, 49(1):65-72, 2007