

Comunicazioni Orali

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA

Accordo inter-osservatore e accuratezza diagnostica dei video domiciliari nel distinguere l'Epilessia Ipermotoria Sonno-relata dai Disturbi dell'Arousal

G. Bruschi², L. Licchetta¹, G. Mainieri¹, G. Loddo³, F. Baccari¹, L. Taruffi², L. Nobili^{4,5}, P. Tinuper², L. Vignatelli¹, F. Provini^{1,2}, F. Bisulli^{1,2} on behalf of SHE-DOA study group*

*SHE-DOA study group: O. Bruni, G. Cantalupo, M. Manconi, S. Meletti, R. Michelucci, L. Parrino, G. Plazzi, N. Specchio, L. Tassi, M. Terzaghi, F. Vigevaro, M. Zucconi; L. Baldelli, L. Bergonzini, L. Giuliano, L. Giusti, C. Liguori, S. Marconi, T. Messana, A. Montini, B. Mostacci, L. Muccioli, R. Pantieri, G. Portaro, G. Sallemi, M. Santangelo, A. Scarabello, R. Sgroi, C. Stipa, L. Zambianchi, M. Tomei.

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of European Reference Network EpiCARE, Bologna

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³Dipartimento di Cure Primarie, Azienda AUSL of Bologna

⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Genova

⁵Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università degli studi di Genova.

La video-polisonnografia rappresenta lo standard diagnostico nella diagnosi differenziale tra Epilessia Ipermotoria Sonno-relata (SHE)¹ e Disturbi dell'Arousal (DoA), ma è costosa e può non registrare eventi se infrequenti². L'home-video è una possibile alternativa, ma non ci sono dati sull'accuratezza diagnostica (AD)³. Questo studio valuta l'accordo interosservatore (AI) e l'AD degli home-video nella diagnosi di SHE versus DoA tra neurologi con differente esperienza. Inoltre, valuta l'effetto dell'apprendimento nei valutatori non-esperti e identifica elementi diagnostici chiave e fattori confondenti.

Sono stati selezionati 24 home-video di episodi in sonno (12 SHE, 12 DoA). Un panel di 18 esperti epilettologi ed ipnologhi, e 12 neurologi generali non-esperti ha classificato ogni video come "SHE", "DoA", "non-noto", basandosi sulla semeiologia dell'episodio. I non-esperti hanno seguito un training, poi riclassificato gli home-video. L'AI è stata calcolata con il coefficiente Kappa, l'AD con sensibilità e specificità per SHE, l'apprendimento con il McNemar-test. Un'analisi tematica sui commenti ha identificato elementi diagnostici chiave e fattori confondenti.

Tra gli esperti l'accordo grezzo complessivo è stato 79% con un'AI "sostanziale" (Kappa=0,62). Tra i non-esperti l'accordo complessivo è aumentato dal 70% all'82% dopo il training, con un'AI da "moderata" a "sostanziale" (Kappa=0,47 vs 0,65). Sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente 95,8% e 79,1% tra esperti, e 91,7% e 75,0% tra non-esperti pre-training. Il disaccordo è stato maggiore nei casi di DoA. I principali fattori confondenti sono esordio brusco, breve durata, deambulazione, respirazione irregolare.

L'home-video è uno strumento diagnostico affidabile per distinguere SHE da DoA. L'AI risulta sostanziale sia tra esperti che non-esperti post-training.

Bibliografia

1. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-42; doi: 10.1212/WNL.0000000000002666
2. Tinuper P, Provini F, Bisulli F, et al. Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Med Rev*. 2007;11(4):255-67; doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.001
- Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: A European Academy of Neurology, European Sleep Research Society and International League against Epilepsy-Europe consensus review. *J Sleep Res*. 2020;29(6):e13184; doi: 10.1111/jsr.13184

Basta un prick! Monitoraggio terapeutico dei farmaci anticrisi tramite dispositivi di microcampionamento capillare

C. Cellerini¹, A. Caravelli², E. Esposito², L.M.B. Belotti², M. Soldà², L. Vignatelli², B. Mostacci², J. Fiori^{2,3}, F. Bisulli^{1,2}, L. Licchetta²

1 Dipartimento Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

2 IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of the European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE)

3 Department of Chemistry "G. Ciamician", University of Bologna

Il prelievo capillare tramite puntura da polpastrello, rispetto al prelievo venoso tradizionale, richiede un volume di sangue inferiore risultando meno invasivo e doloroso. Questo studio ha l'obiettivo di valutare le performance dei dispositivi VAMS-Mitra® e qDBS-Capitainer® per il monitoraggio terapeutico (TDM) dei farmaci anticrisi (FAC) in persone con epilessia (PcE) tramite self-sampling. È stata inoltre valutata l'affidabilità e la fattibilità dell'uso del VAMS-Mitra® a domicilio con spedizione al laboratorio.

La quantificazione dei farmaci (carbamazepina, lacosamide, lamotrigina e levetiracetam) è stata effettuata con UHPL-MS/MS. L'affidabilità dei dispositivi è stata valutata confrontando le concentrazioni di FAC ottenute tramite self-sampling e prelievo venoso, e tra campioni raccolti in ambulatorio e a domicilio. Per valutare la concordanza tra i risultati sono state eseguite le analisi di Bland-Altman e la regressione Passing-Bablok. Inoltre, per valutare la fattibilità del prelievo a domicilio, è stata considerata la percentuale di dispositivi VAMS-Mitra® che sono arrivati in laboratorio per l'analisi, accompagnata da un sondaggio ad hoc.

Sono stati arruolati 76 pazienti (69,7% femmine, età media 41,5±14,7 anni). Dai risultati preliminari, la concordanza tra i campioni di entrambi i dispositivi e quelli venosi è risultata buona. Oltre l'88% dei pazienti ha inviato con successo i dispositivi VAMS-Mitra® al laboratorio. Il 95% dei partecipanti ha riferito che la puntura del dito è stata "facile" e indolore. **Conclusioni:** I dispositivi VAMS-Mitra® e qDBS-Capitainer® per il self-sampling mostrano una buona correlazione con i prelievi venosi e una buona fattibilità a domicilio, supportando l'uso di questi strumenti nella telemedicina.

Bibliografia:

1. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):227-238. doi: 10.1080/17425255.2020.1724956.
 2. Cellerini C, Belotti LMB, Mohamed S, Soldà M, Esposito E, Bisulli F, Mostacci B, Vignatelli L, Tinuper P, Contin M, Licchetta L; Tele-Epic study group: Elisa Baldin, Raschi Emanuel, Marina Trivisano, Lidia Di Vito, Lorenzo Ferri, Cristina Filosomi, Nicola Specchio, Federico Vigevano, Eleonora Matteo. Fingerprick volumetric absorptive microsampling for therapeutic drug monitoring of antiseizure medications: Reliability and real-life feasibility in epilepsy patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2024 May 15;242:116065. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116065. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38401349.
- Licchetta L, Trivisano M, Baldin E, Mohamed S, Raschi E, Mostacci B, Zenesini C, Contin M, Vigevano F, Bisulli F, Tinuper P, Vignatelli L. TELEmedicine for Epilepsy Care (TELE-EPIC): protocol of a randomised, open controlled non-inferiority clinical trial. *BMJ Open.* 2021 Dec 3;11(12):e053980.

Perampanel come unica terapia add-on nell'epilessia molto attiva

R. Caridi¹, D. Tedeschi¹, A. Pascarella¹, D. Abelardo¹, R. Cutellè¹, Domenico Abelardo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, O. Marsico¹, V. Cianci², C. Torino³, A. Iudice⁴, F. Bisulli^{5,6}, P. Bonanni⁷, E. Caggia⁸, A. D'Aniello⁹, C. Di Bonaventura¹⁰, U. Aguglia^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, PEROC Study Group.

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro;

² Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria;

³ Centro Nazionale delle Ricerche-Istituto di Fisiologia Clinica di Epidemiologia e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione, Reggio Calabria

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Neurologia, Università di Pisa

⁵ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

⁶ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna;

⁷ Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Istituto delle Scienze "Eugenio Medea", Treviso

⁸ Unità di Neurologia, Ospedale "Giovanni Paolo II", Ragusa, Italy;

⁹ IRCCS Neuromed, Pozzilli

¹⁰ Unità di Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università "Sapienza", Roma.

I pazienti affetti da epilessia con crisi molto frequenti presentano spesso resistenza alla terapia farmacologica e prognosi negativa, costituendo una sfida significativa per il clinico. Il Perampanel è un farmaco anticrisi di nuova generazione efficace sia nelle crisi focali che generalizzate. Questo studio è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia a 12 mesi del Perampanel come unica terapia in *add-on* in pazienti con epilessia molto attiva.

Sono stati analizzati i dati dello studio longitudinale retrospettivo multicentrico italiano "*PERampanel as Only Concomitant Antiseizure Medication (PEROC)*"¹. In base alla frequenza delle crisi al *baseline* i pazienti sono stati suddivisi nei gruppi A (<5) B (5-20) e C (>20/mese).

Lo studio ha seguito 485 pazienti: 354 nel gruppo A, 79 nel gruppo B e 52 nel gruppo C. La retention rate a 12 mesi è stata rispettivamente 75.1%, 65.3% e 58.1%, senza differenze significative tra i gruppi ($p=0.077$), e la frequenza delle crisi si è ridotta significativamente in tutti i gruppi ($p<0.001$), con tassi di risposta rispettivamente del 71.2%, 61.8% e 63.2%. I tassi di libertà da crisi sono risultati inversamente proporzionali al numero di crisi al mese (rispettivamente 49.5%, 23.5% e 15.8% nei tre gruppi, $p=0.001$). Eventi avversi (vertigini, irritabilità e sonnolenza) si sono verificati nel 30% dei pazienti, senza differenze tra i gruppi ($p=0.092$).

Il Perampanel, utilizzato come unica terapia concomitante in pazienti con epilessia molto attiva, ha dimostrato buona efficacia e tollerabilità, rivelandosi una valida opzione terapeutica in tale popolazione.

Bibliografia

- 1- M. Ascoli et al., 2021. Perampanel as Only Concomitant Antiseizure Medication in people with epilepsy (Peroc study). A real world study. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 492, 119112.

ML tool per la predizione dell'outcome a lungo termine nell'epilessia ad esordio entro il primo anno di vita

M. Mercier¹⁻², M. Conti¹, L. Piscitello¹, G. Carfi Pavia, L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ *Neurology, Epilepsy and Movement Disorders Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Full Member of European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies, EpiCARE, Rome*

² *Department of Physiology; Behavioral Neuroscience PhD Program, Sapienza University, Rome*

L'epilessia ad esordio nel primo anno di vita è spesso associata ad esiti sfavorevoli, rendendo cruciale una prognosi precoce [1]. Questo studio mira a sviluppare un tool di ML per predire l'outcome globale a lungo termine nei pazienti con esordio di epilessia entro il primo anno di vita

Sono stati analizzati 549 pazienti con esordio di epilessia nel primo anno di vita (2008–2020). Per ogni paziente, è stato definito un outcome globale come combinazione di tre outcome: esame neurologico, disabilità intellettiva ed epilessia al follow-up. Attraverso tecniche di clustering è stato calcolato l'OGM composto da quattro livelli (0-1-2-3) che rappresentano una crescente severità dell'outcome. Tre algoritmi di ML (XGBoost, Random Forest, Support Vector Machine) sono stati addestrati e testati utilizzando sei variabili di esordio: età, MRI, anomalie epilettiformi, esame neurologico, attività di fondo EEG e tipo di crisi. La correlazione tra le variabili all'esordio e l'OGM sono state calcolate con il test del Chi2. Le prestazioni del modello sono state valutate con le curve ROC.

Tutte le variabili all'esordio sono correlate all'OGM ($p < 0.05$). XGBoost presenta le migliori performance nella predizione dell'outcome (AUC: 0.88-classe 0, 0.77-classe 3), seguito da Random Forest (AUC: 0.87-classe 0, 0.76-classe 3) e SVM (AUC: 0.85-classe 0, 0.72-classe 3). L'età all'esordio e l'esame neurologico rappresentano i fattori predittivi più importanti.

Questo studio evidenzia il potenziale del ML nella predizione dell'outcome globale. Questo tool sarà sottoposto a validazione intra-extra coorte e potrebbe supportare i clinici nella definizione precoce di una prognosi per questa tipologia di pazienti

Bibliografia

1. *Machine learning models for predicting treatment response in infantile epilepsies. Pembegul Yildiz, Edibe et al. Epilepsy & Behavior, Volume 160, 110075*

Efficacia della dieta chetogenica nel trattamento dello stato epilettico refrattario e super-refrattario nell'adulto: una case-series

A. Nilo^{1,2}, G. Pauletto³, C. Lettieri², F. Filippi¹, A. Pittino¹, L. Verriello³, M. Valente^{1,2}

¹ Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli studi di Udine, Udine, Italia

² SOC Clinica Neurologica, Dipartimento di Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

³ SOC Neurologia, Dipartimento di Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Lo stato epilettico (SE) è un'emergenza neurologica associata ad elevata mortalità e morbilità, in particolare nei casi refrattari e super-refrattari (RSE e SRSE)¹. La dieta chetogenica (KD) rappresenta un'alternativa terapeutica nell'epilessia farmacoresistente, in particolar modo in età pediatrica². Alcune recenti evidenze suggeriscono un suo potenziale utilizzo nel trattamento di RSE e SRSE negli adulti³.

Abbiamo analizzato i dati di pazienti adulti ricoverati per RSE e SRSE presso il P.O. Santa Maria della Misericordia di Udine, trattati con KD. Sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche, farmaci anti-crisi e anestesici utilizzati, tempo di avvio e durata della KD. Gli outcome principali sono stati la risoluzione dello SE dopo avvio della KD e la sicurezza della dieta.

Dieci pazienti adulti (età media: 54,7 anni; 70% maschi) sono stati trattati con KD: 5 con RSE e 5 con SRSE. Sette pazienti presentavano uno SE sintomatico e tre un NORSE. La dieta è stata avviata in media entro 6,4 giorni (range: 1-10) dall'insorgenza dello SE. Dopo un digiuno di 24 ore, è stata avviata KD 4:1. Lo stato di chetosi è stato raggiunto nell'80% dei pazienti, con risoluzione dello SE dopo 72 ore. Solo un paziente ha sviluppato diarrea con interruzione della dieta, senza altre complicanze.

La dieta chetogenica rappresenta una promettente strategia terapeutica per la gestione dello RSE e SRSE anche negli adulti, con un buon profilo di efficacia e sicurezza. Studi più ampi sono necessari per confermare i nostri risultati e definire al meglio il ruolo della dieta.

Bibliografia

1. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011; 134: 2802-2818. Doi: 10.1093/brain/awr215.
2. Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J*, 2022; 45(1): 19-26. Doi: 10.1016/j.bj.2021.11.003.
3. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology*, 2017; 88(10): 938-943. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003690.

Analisi di efficacia e tollerabilità del Cenobamato nelle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo: uno studio retrospettivo multicentrico di real-world.

A. Novara¹, C. Bertolini¹, G.B. Rossi¹, R. Vittorini², P. Barbero³, M. Ferrero³, S. Servo⁴, F. Vercellino⁵, L. Tavaglione⁶, F. Lozza⁶, G. Strigaro⁶, M. Viri⁷, A. Collini⁸, M. Coletti Moja⁹, A.E. Vaudano¹⁰, S. Meletti¹⁰, E. Cognolato¹¹, I. Bagnasco¹¹, E. Viglietta¹², P. Pignatta¹², L. Mirandola¹³, E. Montalenti¹, A. Di Liberto¹.

¹ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2 U, A.O.U. Città della salute e della scienza, Ospedale Molinette, Torino.

² S.S.D. Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino Regina Margherita, A.O.U. Città della salute e della scienza, Ospedale Regina Margherita, Torino.

³ Centro Epilessia, S.C. Neurologia, A.S.L. Città di Torino, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino.

⁴ Unità di Neurologia, Ambulatorio convenzionato interno, A.S.L. Cuneo 1, Cuneo.

⁵ S.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Ospedale Infantile, Alessandria.

⁶ Unità di Neurologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara.

⁷ Centro Epilessia, S.C.D.O. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara.

⁸ Dipartimento di Neurologia, A.S.L. TO4, Ospedale di Ivrea, Ivrea (TO).

⁹ Dipartimento di Neurologia, Ospedale degli Infermi, Ponderano (BI).

¹⁰ Unità di Neurologia, Ospedale Universitario di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena.

¹¹ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, A.S.L. Città di Torino, Ospedale Martini, Torino.

¹² Unità di Neurologia ed Epilessia, Ospedale Humanitas Gradenigo, Torino.

¹³ Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, A.S.L. Città di Torino, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino.

Analizzare l'efficacia e la tollerabilità del cenobamato (CNB) nei pazienti con encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE).

Analisi retrospettiva di una coorte multicentrica di pazienti con DEE che abbiano iniziato CNB tra gennaio 2023 e dicembre 2024. Outcome primario: riduzione della frequenza critica del 50% (RC50), 75% (RC75) e 100% (LC) a 3-6-12 mesi. Outcome secondario: riduzione dell'intensità della semeiologia critica/post-critica, allungamento del tempo libero tra le crisi, riduzione della terapia rescue, miglioramento della qualità del sonno e dello stato di vigilanza diurno, miglioramento delle comorbidità psichiatriche.

Sono stati arruolati 48 pazienti (età media = 34,4 anni, range = 16 - 59; 21 maschi [44,6%]). Di tali pazienti 18 hanno ricevuto una diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut. La media di farmaci anticrisi provati all'introduzione di CNB è di 6,5 (range = 3 - 14). Un totale di 4 pazienti ha sospeso CNB (2 inefficacia, 2 intolleranza). Rispetto all'outcome primario abbiamo osservato una RC50 del 65,7-62,5-72,7% a 3-6-12 mesi, una RC75 del 28,9-40,6-31,8% a 3-6-12 mesi ed una LC del 0,05-0,09-0,04% a 3-6-12 mesi. Abbiamo osservato un beneficio anche negli outcome secondari, in particolare qualità del sonno e vigilanza diurna.

Questo studio di real-world dimostra una buona efficacia del CNB in pazienti con DEE, rappresentando un'opzione promettente in una categoria di pazienti spesso altamente farmacoresistenti. Sono poche le casistiche descritte in letteratura¹⁻²⁻³ ed i nostri risultati sono allineati ai lavori precedenti. Un punto di forza del lavoro è la numerosità campionaria, maggiore rispetto a quanto pubblicato sinora.

Bibliografia

1. Buhleier E, Schubert-Bast S, Knake S, von Podewils F, Hamer HM, Melzer N, Kurlmann G, Klotz KA, Willems LM, Rosenow F, Brunklaus A, Strzelczyk A. A multicenter cohort study on the efficacy, retention, and tolerability of cenobamate in patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2025 Feb 11. doi: 10.1111/epi.18308.
2. Gjerulfson CE, Oudin MJ, Furia F, Gverdtsiteli S, Landmark CJ, Trivisano M, Balestrini S, Guerrini R, Aledo-Serrano A, Morcos R, Previtali R, Veggiotti P, Ricci E, Rubboli G, Gardella E, Möller RS. Cenobamate as add-on treatment for SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2025 Jan 15. doi: 10.1111/epi.18257.
3. Falcicchio G, Lattanzi S, Negri F, de Tommaso M, La Neve A, Specchio N. Treatment with Cenobamate in Adult Patients with Lennox-Gastaut Syndrome: A Case Series. *J Clin Med*. 2022 Dec 24;12(1):129. doi: 10.3390/jcm12010129.

Stato Epilettico nell'angiopatia amiloidea cerebrale infiammatoria: descrizione elettroclinica di una popolazione di pazienti

L. Pellegrino^{1, 2}, F. Rossato², A. Petullà², N. Ravì², R. Ragone^{1, 2}, A. Cagnin^{1, 2}, F. Dainese¹

¹ Neurofisiologia Clinica, Clinica Neurologica, Azienda Ospedale Università di Padova

² Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova

Descrivere le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche di una popolazione di pazienti con Stato Epilettico (SE) secondario a Infiammazione correlata ad Angiopatia Amiloide Cerebrale (CAA-ri).

Studio retrospettivo monocentrico su una coorte di 6 pazienti con SE clinico o elettroencefalografico secondario a CAA-ri nel periodo gennaio 2021 - dicembre 2024. Sono stati raccolti dati anagrafici, clinici, elettroencefalografici, bioumorali e neuroradiologici e descritti la terapia e gli outcome clinici.

La coorte è caratterizzata da un'età media di 76 ± 7.6 anni, 5/6 (83%) di genere femminile, senza precedente anamnesi di epilessia; 1 paziente soffriva di decadimento cognitivo da malattia di Alzheimer e CAA-ri. In 4/6 (67%) pazienti lo SE costituiva l'esordio della CAA-ri, in 2/6 (33%) la recidiva. Dal punto di vista clinico, 5/6 pazienti (67%) si presentavano come SE motorio focale ed 1/6 (17%) come NCSE (alterazione del contatto con mioclonie). Nel 66.7% dei pazienti lo SE risultava super-refrattario, che ha rappresentato la forma d'esordio nella totalità dei casi con CAA-ri non nota, con una mortalità del 75%. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia steroidea ad alto dosaggio. La durata media dello SE è stata 23 ± 15 giorni, mentre la durata di degenza media 42 ± 31 giorni.

La CAA-ri rappresenta una causa rara di SE o di NORSE, gravata da significativa mortalità. Tale eziologia dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale in pazienti anziani, con decadimento cognitivo o anamnesi di emorragie cerebrali e richiede l'avvio di terapia immunomodulante.

Bibliografia

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26336950.
2. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Boulouis G, Piazza F, DiFrancesco JC, Frosch MP, Pontes-Neto OV, Shoamanesh A, Reijmer Y, Vashkevich A, Ayres AM, Schwab KM, Viswanathan A, Greenberg SM. Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):197-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078. PMID: 26720093.
3. Tolchin B, Fantaneanu T, Miller M, Helgager J, Lee JW. Status epilepticus caused by cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jun 4;6:19-22. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.05.003. PMID: 27408804; PMCID: PMC4925902.

Impatto sulla qualità del lavoro nei caregiver di pazienti affetti da DEE: strumenti di valutazione e predittori socio-economici. Dati preliminari

M. Banchini¹, V. Scacciati¹, A. Bonuccelli¹, D. Peroni¹, L. Marini¹, A. Orsini¹

¹ U.O Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Ospedale Santa Chiara, Pisa

L'epilessia è una patologia neurologica che colpisce milioni di persone in tutto il mondo, presentando un impatto significativo sulla vita di coloro che ne soffrono, nonché per i loro caregiver che giocano un ruolo fondamentale nella gestione della malattia, affrontando ripercussioni fisiche, emotive, sociali ed economiche legate alla loro responsabilità assistenziale.

Abbiamo avviato uno studio prospettico osservazionale multicentrico controllato al fine di approfondire l'impatto che l'assistenza ai pazienti epilettici ha sulla vita lavorativa dei caregiver, valutando l'impatto dell'epilessia, in particolare dell'encefalopatia epilettica e dello sviluppo, sulla qualità del lavoro dei caregiver. Scopo dello studio è quello di somministrare a 100 soggetti di età maggiore di 18 anni, delle scale standardizzate per raccogliere dati sui caregiver di pazienti epilettici affetti da DEE, quali: OBQ (Occupational Balance Questionnaire; WAI (Work ability index); HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression); GAD (Generalized Anxiety Disorder). La somministrazione di tali questionari è atta ad indagare nei caregiver la soddisfazione lavorativa, la presenza o meno di fattori di stress e strategie di coping, il contenuto dei lavori svolti, la loro qualità di vita, la gravità delle crisi e l'impatto della malattia cronica.

Dati preliminari raccolti su 13 soggetti suggeriscono un impatto moderato dal punto di vista psicofisico nei caregiver, associandosi ad un maggior numero di incidenti lavorativi o patologie prevalentemente di tipo muscolo-scheletrico o psichiatrico.

L'impatto che l'epilessia ha sulla vita dei Caregiver è poco studiato in letteratura, ma risulta evidente dai nostri risultati quanto essa possa avere un impatto significativo sulla loro qualità di vita.

Bibliografia

3. Schulz J, Beicher A, Mayer G, Oertel WH, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A. Counseling and social work for persons with epilepsy: observational study on demand and issues in Hessen, Germany. *Epilepsy Behav.* 2013 Sep;28(3):358-62. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.027. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23832132.
4. Arai Y, Okanishi T, Noma H, Kanai S, Kawaguchi T, Sunada H, Fujimoto A, Maegaki Y. Prognostic factors for employment outcomes in patients with a history of childhood-onset drug-resistant epilepsy. *Front Pediatr.* 2023 Jul 28;11:1173126. doi: 10.3389/fped.2023.1173126. PMID: 37576149; PMCID: PMC10419209.
5. Woodward J, Asadi-Pooya AA, Mildon B, Tolchin B. Work difficulties, work restrictions, and disability benefits in people with functional seizures: A survey study. *Epilepsy Behav Rep.* 2023 Jun 7;23:100610. doi: 10.1016/j.ebr.2023.100610. PMID: 37645697; PMCID: PMC10460675.

Effetti a lungo termine del COVID-19 nei pazienti con epilessia: uno studio osservazionale multicentrico italiano

F. Dono^{1,2,3}, M. Russo^{1,2}, G. Evangelista^{1,2,3}, C. Corniello^{1,3}, C. Liguori^{4,5}, C. Calvello⁴, F. Narducci⁶, C. Vollono⁷, S. Sensi^{1,2*}

¹ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Science, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti

² Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology (CAST) and Institute for Advanced Biomedical Technologies (ITAB), University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara

³ Epilepsy Center, Neurology Institute "SS Annunziata" University Hospital, University of Chieti-Pescara, Chieti

⁴ Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Rome

⁵ Epilepsy Centre, Neurology Unit, University Hospital of Rome Tor Vergata, Rome

⁶ Unit of Neurology, Neurophysiology, Neurobiology, Department of Medicine, University Campus Bio-Medico, Rome

⁷ Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), causata dal SARS-CoV-2, ha determinato una pandemia globale a partire da dicembre 2019. I pazienti con epilessia (PwE) presentano un rischio maggiore di esiti severi e potrebbero essere più vulnerabili agli effetti neurologici e psichiatrici a lungo termine.

Questo studio di coorte retrospettivo multicentrico ha analizzato le cartelle cliniche di PwE con infezione confermata da SARS-CoV-2 (COVID+) in quattro ospedali italiani (marzo 2020–dicembre 2021). Il gruppo di controllo (COVID-) includeva PwE senza infezione, matchati per età e sesso. Sono stati valutati dati demografici, caratteristiche dell'epilessia, gravità del COVID-19 e manifestazioni neurologiche/psichiatriche al basale, a 6 e 12 mesi. Le analisi statistiche hanno incluso modelli di regressione e modelli lineari misti (LMM).

Tra i 130 pazienti (38 COVID+, 92 COVID-), non sono emerse differenze basali significative in termini di demografia, caratteristiche epilettiche o comorbidità. A 6 mesi, il gruppo COVID+ ha mostrato un aumento della frequenza delle crisi ($p=0,03$) e tassi più elevati di disturbi psichiatrici ($p<0,01$) e neurologici ($p<0,01$), richiedendo trattamenti specifici ($p=0,01$). A 12 mesi, tali disturbi persistevano ($p<0,01$), con un incremento nel trattamento dei sintomi neurologici ($p<0,01$). L'analisi LMM non ha evidenziato variazioni significative nella frequenza delle crisi nel tempo ($p=0,47$), ma le crisi focali a evoluzione bilaterale hanno mostrato un'interazione tempo-dipendente ($p=0,025$).

L'infezione da SARS-CoV-2 determina effetti neurologici e psichiatrici persistenti nei PwE. Sebbene le alterazioni acute della frequenza delle crisi siano transitorie, disturbi cognitivi, insonnia e depressione persistono, evidenziando la necessità di monitoraggio continuo e di un approccio terapeutico personalizzato.

Bibliografia

1. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, Groome MJ, Huppert A, O'Brien KL, Smith PG, Wilder-Smith A, Zeger S, Deloria Knoll M, Patel MK. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022 Mar 5;399(10328):924-944. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00152-0. Epub 2022 Feb 23. Erratum in: *Lancet*. 2024 Aug 31;404(10455):e3. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00428-7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Feb 25;401(10377):644. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00331-8. PMID: 35202601; PMCID: PMC8863502.
2. Sanchez-Larsen A, Conde-Blanco E, Viloria-Alebesque A, Sánchez-Vizcaino Buendía C, Espinosa Oltra T, Alvarez-Noval A, Aledo-Serrano A, Martín-García R, Ramos-Araque ME, Campos D, Valle-Peñacoba G, Sierra-Gómez A, De Ceballos-

- Cerrajería P, Agundez-Sarasola M, Khawaja M, Hampel KG, Serra-Martínez M, Arbós-Barber C, Gómez-Ibáñez A, Villino-Boquete R, Cabezudo-García P, Rodríguez-Lavado I, Principe A, Sopelana-Garay D. COVID-19 prevalence and mortality in people with epilepsy: A nation-wide multicenter study. *Epilepsy Behav.* 2021 Dec;125:108379. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108379. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34731719; PMCID: PMC9759834.
3. Muccioli L, Zenesini C, Taruffi L, Licchetta L, Mostacci B, Di Vito L, Pasini E, Volpi L, Riguzzi P, Ferri L, Baccari F, Nonino F, Michelucci R, Tinuper P, Vignatelli L, Bisulli F. Risk of hospitalization and death for COVID-19 in persons with epilepsy over a 20-month period: The EpiLink Bologna cohort, Italy. *Epilepsia.* 2022 Sep;63(9):2279-2289. doi: 10.1111/epi.17356. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35778963; PMCID: PMC9349826.

Analisi completa della sindrome di Lennox-Gastaut in Europa: modelli di trattamento, utilizzo dell'assistenza sanitaria e qualità della vita

A. Riva^{3,4}, A. Gil-Nagel², A. Strzelczyk¹, R. Chin⁵, I. Leunikava⁶, B. Rodriguez⁷, A. Gillespie⁸, A. Lothe⁹, A. Arzimanoglou¹⁰

¹ Centro Epilessia Frankfurt Rhine-Main, Dipartimento di Neurologia, Goethe-Università di Francoforte, Frankfurt am Main, Germania

² Ospedale Internazionale Ruber, Madrid, Spagna

³ Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Giannina Gaslini, membro dell'ERN EpiCARE, Genova

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materna ed Infantile, Università di Genova

⁵ Royal Hospital per bambini e Giovani, Edinburgo, Regno Unito

⁶ UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germania

⁷ UCB Pharma, Madrid, Spagna

⁸ Adelphi Real World, Bollington, Regno Unito

⁹ UCB Pharma S.A., Colombes, Francia

¹⁰ Unità di Epilessia Pediatrica, Ospedale Pediatrico San Juan de Dios Barcellona, Centro Coordinatore dell'ERN EpiCARE, Barcellona, Spagna

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una encefalopatia epilettica infantile con crisi resistenti ai farmaci antiepilettici (ASM) e compromissione della qualità di vita (QoL)¹⁻³. Questo studio descrive l'uso delle risorse sanitarie (HCRU) e la QoL dei pazienti con LGS in Europa.

Dati raccolti dall'Adelphi LGS Disease Specific Programme™ (07/2022–08/2023) comprendevano informazioni su demografia, crisi, ASM, farmaci di soccorso (RM), HCRU e QoL. I risultati sono suddivisi per età e per tipi di crisi (tonico-cloniche generalizzate (GTC), “tutte le cadute” (toniche/attoniche/GTC/secondarie GTC), “non cadute”).

93 neurologi e 21 neurologi pediatrici hanno fornito dati su 454 pazienti. L'età media $\pm$ SD era di 16,0 $\pm$ 10,8 anni, il 65% maschi e con prima crisi a 4,0 $\pm$ 2,5 anni. Nell'ultimo mese, il 20% ha avuto crisi GTC, il 75% crisi di caduta e il 65% crisi non di caduta. Il 31%, il 21% e il 47% dei pazienti ha riportato una QoL rispettivamente buona, neutra o scarsa. I pazienti avevano in media $\pm$ SD 2,3 $\pm$ 1,5 regimi ASM. Gli ASM più prescritti erano valproato, clobazam, lamotrigina, rufinamide, levetiracetam e cannabidiolo. Il 70% ha ricevuto RM. Il 16% è stato ricoverato almeno una volta, di cui: il 92% è stato ricoverato al pronto soccorso (ER) e il 19% nell'unità di terapia intensiva (ICU).

Nonostante i trattamenti multipli, i pazienti con LGS continuano a sperimentare crisi in età adulta. Le ospedalizzazioni persistono e la QoL è spesso scarsa. Sono necessarie nuove terapie per migliorare il controllo delle crisi e la QoL.

Bibliografia:

1. Trevathan, E, et al. 1997. *Epilepsia*, 38(12). 1283-8
2. Strzelczyk, A, et al. 2023. *Orphanet J Rare*. 18, 42
3. Gallop, K, et al. 2009. *Seizure*. 18(8). 554-8

Movimenti oculari in pazienti con epilessia con mioclonie palpebrali (EEM)

A. Battiatto¹, V. Todaro¹, C. D'Agate¹, M. Proietto¹, C. Terravecchia¹, L. Giuliano¹

¹ University of Catania, Department of Medical, Surgical Sciences and Advanced Technologies "GF Ingrassia"

Valutare la motilità oculare nei pazienti con EEM e l'associazione tra eventuali alterazioni e il loro profilo cognitivo.

È uno studio osservazionale monocentrico condotto su pazienti EEM e controlli sani (HCs). Pazienti e HCs sono stati sottoposti a video-oculografia (Eyelink) (protocollo prosaccadi e antisaccadi). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a: valutazione neuropsicologica e monitoraggio EEG di lunga durata, per valutare la presenza di EEG attivo o non attivo ($> 0 < 1$ IED/ora) e gli spike-rates.

Abbiamo arruolato 15 EEM e 15 HCs. Abbiamo riscontrato nei pazienti un aumento significativo delle latenze delle prosaccadi, a 10 e 18°/ang (p 0,05 e 0,04) e, nel task antisaccadico, delle latenze delle saccadi correttive (p 0,03).

Punteggi più bassi al MOCA erano correlati a ridotte velocità delle prosaccadi a 10°/ang e a maggiori percentuali di errori non corretti durante le antisaccadi. Le peggiori funzioni esecutive e mnesiche erano correlate, nel task antisaccadico, a latenze più elevate delle saccadi correttive e a percentuali più elevate di errori totali e non corretti. Le migliori prestazioni visuo-spaziali erano correlate a una maggiore ampiezza delle prosaccadi.

Maggiore impulsività attentiva era correlata a una minore ampiezza delle prosaccadi. I pazienti più impulsivi presentavano percentuali più elevate di errori totali e non corretti durante il task antisaccadico.

L'EEM è caratterizzata da incremento delle latenze prosaccadiche e da anomalie durante il task antisaccadico, indipendentemente dalla presenza di EEG attivo e dagli spike-rates. Questo dato supporta la presenza nelle EEM di anomalie del network della motilità oculare¹ e del controllo inibitorio².

L'eye-tracking può essere utile per rilevare compromissioni cognitive lievi, con una maggiore sensibilità per funzioni esecutive, visuo-spaziali e impulsività.

Bibliografia

1. Vaudano AE, Ruggieri A, Tondelli M, et al. The visual system in eyelid myoclonia with absences. *Annals of Neurology*. 2014;76(3):412-427. doi:10.1002/ana.24236
2. Luca A, Giuliano L, Manna R, et al. Impulsivity traits in eyelid myoclonia with absences. *Seizure*. 2021;91:393-396. doi:10.1016/j.seizure.2021.07.006

Il connettoma funzionale come impronta digitale neurale nell'epilessia in relazione al funzionamento cognitivo: uno studio HDEEG

G.M. Duma¹, M.C. Corsi², M. Angiolelli³, L. Antoniazzi¹, A. Danieli¹, P. Bonanni¹, P. Sorrentino³, E. Troisi-Lopez⁴

¹ IRCCS E. Medea, Conegliano (TV), Italia

² Insititute du Cervau de Paris, Paris, Francia

³ Insititute de Neuroscience des Systemes, Aix-Marseille Univeristè, Marseille, Francia

⁴ Istituto di Scienze applicate e Sistemi Intelligenti, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pozzuoli, Italia

L'epilessia del lobo temporale (TLE) è caratterizzata da alterazioni della dinamica cerebrale su larga scala associate ad alterazioni del funzionamento cognitivo. In questo studio, abbiamo analizzato la riconfigurazione dinamica dell'attività cerebrale, per delineare le caratteristiche specifiche dei soggetti e i loro correlati cognitivi nella TLE. Abbiamo testato il connettoma funzionale come impronta digitale neurale (neural-fingerprint) in un'ottica di biomarcatore individualizzato.

Abbiamo registrato 10 minuti di elettroencefalografia (EEG, 128 canali) a riposo, senza attività epilettiforme, da 68 pazienti con TLE e 34 controlli. Il network funzionale è stato calcolato utilizzando il framework delle matrici delle valanghe neuronali (ATM). Abbiamo usato un approccio analitico di neural-fingerprint per catturare la variabilità intra-individuale e identificare l'individuo tra i gruppi, collegando i patterns di riconfigurazione cerebrale con il funzionamento neuropsicologico.

I risultati hanno mostrati pattern stereotipati di riconfigurazione dell'attività cerebrale nei pazienti, con la maggiore stereotipia nella TLE bilaterale, suggerendo un repertorio funzionale ridotto e connessioni meno flessibili nell'epilessia. Inoltre, maggiore è la somiglianza tra la riconfigurazione dei network dei singoli pazienti e quelle dei controlli, migliori sono le prestazioni di memoria, a sostegno che la flessibilità dell'organizzazione funzionale costituisce un'impalcatura del sistema cognitivo.

Da una prospettiva teorica, abbiamo evidenziato come il processo basale di regolazione delle dinamiche neurali sia alterato in questa condizione clinica. In secondo luogo, abbiamo identificato una metrica individualizzabile sensibile alla patologia, che caratterizza i singoli pattern di attività neurale senza la necessità di attività epilettiformi, aumentando drasticamente l'utilizzabilità in uno scenario clinico reale.

Comunicazioni Orali

EPILETTOLOGIA IN ETÁ EVOLUTIVA E ASPETTI GENETICI

Cannabidiolo altamente purificato (hpCBD) nella sindrome da deficit di CDKL5 (CDD): studio prospettico in aperto

M. Perulli, A. De Gioia, F. Ascione, C. Porto, E. Musto, M. Picilli, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

¹ Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

La sindrome da deficit di CDKL5 (CDD) è un'encefalopatia epilettica dello sviluppo a esordio precoce, caratterizzata da crisi frequenti e farmacoresistenti, deficit visivo cerebrale, disturbi motori, del sonno e gastrointestinali. Vi sono prove preliminari sull'efficacia del cannabidiolo altamente purificato (hpCBD) nella riduzione delle crisi epilettiche (1) ma non sui suoi effetti sulle comorbidità. Questo studio mira a valutare efficacia e sicurezza di hpCBD nella CDD.

Studio prospettico monocentrico in aperto su pazienti con CDD di età superiore a 1 anno. Sono stati valutati la frequenza delle crisi motorie, la percezione del miglioramento globale (CGI) da parte di genitori e medici, i cambiamenti nel sonno, nelle capacità motorie e nell'EEG a 3, 6 e 12 mesi.

8/9 pazienti (tutte femmine, età mediana 10 anni, range 1-24 anni) hanno completato lo studio; uno ha interrotto a 6 mesi per rash cutaneo. La riduzione delle crisi >50% è stata ottenuta in 8/9 pazienti a 3 mesi, 7/9 a 6 mesi, 3/8 a 12 mesi. Tre pazienti hanno mostrato miglioramenti motori significativi, quattro nella qualità del sonno. Tutti i caregiver hanno riportato almeno un minimo miglioramento globale (CGI 3), mentre tre pazienti hanno avuto un miglioramento marcato (CGI 2), con un picco a 6 mesi. Nessun evento avverso grave è stato registrato.

L'hpCBD potrebbe essere un'opzione sicura ed efficace nella CDD. I risultati suggeriscono un possibile miglioramento globale oltre l'epilessia. Studi futuri dovrebbero valutare gli effetti non epilettici e confrontare l'efficacia a lungo termine dei diversi farmaci.

Bibliografia

1. Devinsky O, Verducci C, Thiele EA, Laux LC, Patel AD, Filloux F, Szaflarski JP, Wilfong A, Clark GD, Park YD, Seltzer LE, Bebin EM, Flamini R, Wechsler RT, Friedman D. Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018 Sep;86:131-137. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.013. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30006259.

Il ruolo dell'epilessia nello studio genetico dei disturbi del neurosviluppo: un percorso condiviso tra neuropsichiatria infantile e genetica

C. Zanus¹, E. Paccagnella², S. Nicassio¹, M. Bin¹, S. Zampieri², F. Faletra², P. Costa¹, G. Girotto², M. Carrozzi¹, L. Musante²

¹ S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

² S.C. Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

L'insorgenza di crisi epilettiche nei primi anni di vita costituisce sempre più frequentemente motivo di richiesta di accertamenti genetici. L'approccio multidisciplinare e l'ottica che inserisce l'epilessia nell'ambito dei disturbi del neurosviluppo offrono strumenti clinici di comprensione importanti per l'interpretazione del significato clinico dei dati molecolari.

Esperienza di analisi dell'esoma in pazienti con epilessia seguiti presso la neuropsichiatria infantile del nostro Istituto. La selezione dei pazienti e il percorso diagnostico sono stati coordinati dal gruppo di lavoro multidisciplinare dedicato.

Presentiamo una coorte di 110 pazienti (range di età 3 mesi-27 anni). All'esordio, nel 29% dei casi lo sviluppo era normale, il 15% presentava un deficit lieve ovvero limitato ad un'area dello sviluppo, spesso quella del linguaggio, il 50% un ritardo globale o una disabilità intellettiva lieve, il 4% un quadro neurologico grave. All'ultimo follow-up lo sviluppo risulta normale nell'11% dei casi, mentre nel 26% il quadro è evoluto verso una disabilità di grado moderato o severo. Nel 70% dei casi l'analisi dell'esoma è stata informativa. La casistica evidenzia eterogeneità clinica e molecolare. Si focalizza l'attenzione sui sintomi clinici del disturbo del neurosviluppo associati e sulla loro traiettoria evolutiva.

I dati confermano le grandi potenzialità della genetica. L'esperienza richiama la necessità di un approccio clinico che tenga conto dei tempi di espressione, dell'evoluzione e delle reciproche influenze dei diversi segni di compromissione delle funzioni del neurosviluppo, per guidare in modo corretto il processo di interpretazione del dato molecolare nel dialogo costante tra pratica clinica e ricerca.

Bibliografia

1. Fasaludeen A, McTague A, Jose M, Banerjee M, Sundaram S, Madhusoodanan UK, Radhakrishnan A, Menon RN. Genetic variant interpretation for the neurologist - A pragmatic approach in the next-generation sequencing era in childhood epilepsy. *Epilepsy Res.* 2024 Mar;201:107341.
2. McTague A, Brunklaus A, Barcia G, Varadkar S, Zuberi SM, Chatron N, Parrini E, Mei D, Nabbout R, Lesca G. Defining causal variants in rare epilepsies: an essential team effort between biomedical scientists, geneticists and epileptologists. *Eur J Med Genet.* 2022 Jul;65(7):104531
3. Musante L, Costa P, Zanus C, Faletra F, Murru FM, Bianco AM, La Bianca M, Ragusa G, Athanasakis E, d'Adamo AP, Carrozzi M, Gasparini P. The Genetic Diagnosis of Ultrarare DEEs: An Ongoing Challenge. *Genes (Basel).* 2022 Mar 12;13(3):500

Epilessia e cataplessia in un paziente affetto da malattia di Niemann Pick di tipo C: l'importanza della video - EEG

L. Capato¹, D. Gueraldi², A. Burlina², V. Gragnaniello², C. Ancona³, F. Brunello³, G. Stevanato⁴, S. Ruzzante³, F. Deodato⁵, M. Valeriani⁶, M. F. Pelizza³, I. Toldo³, S. Sartori³, M. Nosadini³

¹ *Medico in formazione specialistica in Pediatria, Università degli studi di Padova, Azienda Ospedale Università di Padova*

² *UOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova*

³ *Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, UOC Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova*

⁴ *Medico in formazione specialistica in Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi di Padova, Azienda Ospedale Università di Padova*

⁵ *UOC Patologie Metaboliche ed Epatologia, IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

⁶ *UOC Neurologia dello sviluppo, IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

La malattia di Niemann Pick di tipo C (MNPC) è una rara malattia da accumulo lisosomiale con trasmissione autosomica recessiva. La presentazione clinica della malattia è eterogenea e l'esordio dei sintomi può avvenire dall'età neonatale all'adulto. I segni e sintomi più frequenti, secondari all'interessamento viscerale e neurologico della malattia, includono splenomegalia, epatomegalia, ittero colestatico, oftalmoplegia verticale sopranucleare, epilessia, cataplessia gelastica, distonia, disabilità intellettiva, atassia e patologie psichiatriche. La cataplessia è un disturbo del movimento di natura non epilettica, caratterizzata da episodi transitori di improvvisa e involontaria perdita del tono muscolare scheletrico in veglia, a risoluzione spontanea e generalmente triggerati da forti emozioni positive (solletico, risata...) o negative (dolore, paura...).

Un paziente affetto da MNPC, variante tardo-infantile, con splenomegalia, disabilità intellettiva, atassia, distonie e paralisi dello sguardo verticale, ha presentato all'età di 10 anni esordio di epilessia con crisi focali motorie e non motorie. Le crisi epilettiche e gli episodi di cataplessia sono risultati talvolta difficili da differenziare.

Registrazione video - EEG di crisi epilettiche ed episodi di cataplessia.

In un paziente affetto da MNPC l'epilessia e la cataplessia possono coesistere. Il nostro caso dimostra l'importanza della registrazione video - EEG per un corretto inquadramento diagnostico e per discriminare episodi parossistici di natura epilettica e di natura non epilettica.

Bibliografia

1. *Cataplexy and sleep disorders in Niemann-Pick type C disease, S. Nevsimalova et al, Current neurology and neuroscience reports, 2015.*
2. *Thinking outside the box: cataplexy without narcolepsy, F. C. Barros Lima et al, Sleep Medicine, 2019.*

Nuove frontiere terapeutiche per la malattia di Lafora: analisi di sicurezza, efficacia e farmacocinetica di VAL-1221 endovena in cinque pazienti

L. Muccioli^{1,2}, M. Tappatà¹, E. Esposito^{1,3}, E. Pasini¹, A. Caravelli¹, C. Cellerini^{1,2}, R. Minardi¹, E. Pizzi^{1,2}, S. Mazzone¹, V. Carelli^{1,2}, L. Vignatelli¹, J. Fiori^{1,3}, R. Michelucci^{1*}, F. Bisulli^{1,2*}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - membro dell'ERN EpiCARE

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

³ Dipartimento di Chimica, Università di Bologna

*questi autori hanno contribuito in egual misura

La malattia di Lafora (ML) è una rara mioclono-epilessia progressiva genetica con esordio in età pediatrica caratterizzata dall'accumulo di poliglucosani e neurodegenerazione.¹ Questo studio indaga sicurezza, efficacia e farmacocinetica del VAL-1221 (fusione anticorpo-enzima glucosidasi-Fab 3E10),² il primo trattamento potenzialmente *disease-modifying* somministrato a pazienti con ML.

Analisi monocentrica di un programma di uso compassionevole di 12 mesi di VAL-1221 (20 mg/kg ogni due settimane endovena) in pazienti con ML. La sicurezza è stata valutata attraverso il monitoraggio degli eventi avversi. L'efficacia è stata valutata utilizzando scale cliniche, EEG e neuroimaging.³ Sono stati condotti studi farmacocinetici mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa ad alta risoluzione (LC-HRMS) su campioni di plasma e liquor.

Cinque pazienti (range:17-24 anni; 3 femmine) con ML in stadio intermedio-avanzato hanno ricevuto VAL-1221. Quattro pazienti sono stati trattati per 12 mesi; uno ha interrotto dopo 8 mesi per stato epilettico. Abbiamo osservato 5 eventi avversi lievi correlati all'infusione (eruzione cutanea, n=1; ipotensione, n=4). Le analisi di efficacia hanno evidenziato un peggioramento in vari parametri. La farmacocinetica di VAL-1221 è stata caratterizzata su plasma (C_{max} 100-150 ug/mL; T_{1/2} 60 min), mentre il farmaco non è stato rilevato su liquor in 3 pazienti esaminati.

VAL-1221 ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile. L'evidenza di progressione della malattia e la mancata identificazione del farmaco nel liquor suggeriscono che VAL-1221 endovena non attraversi la barriera ematoencefalica e sia quindi inefficace per il trattamento della ML in questa formulazione. Sono necessari ulteriori studi per testare metodiche alternative di somministrazione.

Bibliografia

6. Nitschke F, Ahonen SJ, Nitschke S, Mitra S, Minassian BA. Lafora disease - from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):606-617. doi:10.1038/s41582-018-0057-0
7. Zhou Z, Austin GL, Shaffer R, Armstrong DD, Gentry MS. Antibody-Mediated Enzyme Therapeutics and Applications in Glycogen Storage Diseases. *Trends Mol Med*. 2019;25(12):1094-1109. doi:10.1016/j.molmed.2019.08.005
8. Muccioli L, Vignatelli L, Tappatà M, et al. VAL-1221 for the treatment of patients with Lafora disease: study protocol for a single-arm, open-label clinical trial. *BMJ Open*. 2024;14(10):e085062. doi:10.1136/bmjopen-2024-085062

Funzionamento neuropsicologico in dieci pazienti con Malattia di Lafora in fase iniziale

S. Mazzone¹, L. Muccioli^{1,2}, M. Tappatà¹, E. Pasini¹, R. Michelucci¹, F. Bisulli^{1,2}

1 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of the ERN EpiCARE, Bologna, Italy

2 Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

La Malattia di Lafora (LD) è una rara epilessia mioclonica progressiva che causa declino cognitivo fino alla demenza. Tuttavia, il profilo neuropsicologico nelle fasi iniziali è poco esplorato. Questo studio ha l'obiettivo di analizzare le funzioni cognitive nelle fasi precoci della malattia.

In questo studio retrospettivo monocentrico sono state esaminate le valutazioni neuropsicologiche di pazienti con LD. La batteria di valutazione comprendeva i test: Leiter-3, Children's Color Trail Test (CCTT), Stroop Non Verbale e il test di Integrazione Visuo-Motoria. I punteggi sono stati normalizzati in Z-score per l'analisi.

Sono stati inclusi 10 pazienti con un'età media di esordio della malattia di $12,9 \pm 2,2$ anni e un'età media al momento della valutazione di $16,6 \pm 2,4$ anni, tutti nelle fasi iniziali della malattia. Quattro pazienti hanno mostrato punteggi di QI patologici, due sono stati classificati come borderline e quattro hanno avuto punteggi normali. Le funzioni esecutive sono risultate le più compromesse (9/10 al basale), anche nei soggetti con funzionamento intellettuale adeguato. I disturbi visuo-spaziali e visuo-motori sono diventati evidenti nelle fasi successive, mentre le abilità linguistiche sono rimaste relativamente intatte. Le valutazioni di follow-up in cinque pazienti hanno rivelato un significativo deterioramento del QI ($p < 0.05$) e delle funzioni esecutive ($p < 0.05$). Il CCTT è stato identificato come il test più sensibile nel rilevare alterazioni precoci nel valutare il declino cognitivo.

Questi risultati offrono importanti informazioni sul funzionamento neuropsicologico nella LD, suggerendo il coinvolgimento precoce delle funzioni esecutive e il ruolo dei test neuropsicologici come biomarcatori della progressione della malattia.

Bibliografia

- 1. Pondrelli F, Minardi R, Muccioli L, Zenesini C, Vignatelli L, Licchetta L, Mostacci B, Tinuper P, Vander Kooi CW, Gentry MS, Bisulli F. Prognostic value of pathogenic variants in Lafora Disease: systematic review and meta-analysis of patient-level data. Orphanet J Rare Dis. 2023 Sep 2;18(1):263.*
- 2. Desdentado L, Espert R, Sanz P, Tirapu-Ustarroz J. Enfermedad de Lafora: revision de la bibliografía [Lafora disease: a review of the literature]. Rev Neurol. 2019 Jan 16;68(2):66-74.*

Epilessia focale con crisi sensitive associata al deficit di "arginina:glicina amidinotransferasi" (AGAT): uno studio clinico-genetico

R. De Fiore¹, F. Fortunato², I. Sammarra¹, M.C. Bonacci², M.E. Caligiuri², M. Sturniolo¹, I. Martino¹, A. Gambardella^{1,2}

¹ Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

² Centro di Neuroscienze, Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

L'epilessia non è stata finora associata al deficit di 'arginina:glicina amidinotransferasi' (AGAT), un raro disturbo del neurosviluppo [1-3].

Determinare se l'epilessia faccia parte del fenotipo della sindrome da deficit di AGAT e identificarne le caratteristiche elettrocliniche.

Abbiamo esaminato i dati clinici e dell'esoma dal nostro centro, identificando individui o famiglie con sindrome da deficit di AGAT, caratterizzata da varianti patogenetiche in omozigosi. Ogni soggetto è stato sottoposto a: EEG e risonanza magnetica (RM) encefalo 3T. Inoltre, è stata reclutata una coorte di controllo, matchate per età e sesso, per un'analisi quantitativa avanzata della RM: 30 individui sani [18 donne, 28.2±3.7 anni].

Abbiamo identificato una famiglia con quattro membri affetti da un disturbo del neurosviluppo associato alla variante patogenetica omozigote c.446>A: p.Trp149* nel gene AGAT. Due individui presentavano epilessia focale lieve con crisi sensitive caratterizzate da sensazione di "formicolio". Tre avevano manifestato crisi febbrili plus e sensibilità alla temperatura. Inoltre, in tre individui sono state riscontrate anomalie dismorfiche del corpo calloso e, rispetto ai controlli, una riduzione significativa dello spessore corticale in più regioni cerebrali, nonostante la terapia con supplementazione di creatina.

L'epilessia focale e le crisi febbrili potrebbero far parte dello spettro clinico del deficit di AGAT. Ne proponiamo l'inclusione nei pannelli genetici per l'epilessia. Abbiamo, inoltre, evidenziato un'atrofia cerebrale significativa nei soggetti affetti, correlata ai livelli di espressione dell'mRNA di AGAT.

Bibliografia

1. Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, et al. Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level, *Ann Neurol.* (2000);47:511-513.
2. Leuzzi V, Mastrangelo M, Battini R, Cioni G. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:217-27
3. Stockler-Ipsiroglu S, Apatean D, Battini R, et al. Arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: Clinical features and long term outcomes in 16 patients diagnosed worldwide *Molecular Genetics and Metabolism.* (2015);116:252-259.

Crisi toniche focali seguite da cluster di spasmi tonici in un bambino con sindrome di Mowat Wilson: un nuovo fenotipo elettroclinico?

C. Ancona¹, L. Capato², J. Favaro¹, M. Nosadini^{1,3}, S. Ruzzante¹, I. Toldo¹, D. M. Cordelli^{4,5}, M. F. Pelizza¹, S. Sartori^{1,3}

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

² Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova

³ Gruppo di Neuroimmunologia, Istituto di Ricerca Pediatrica "Città della Speranza", Padova

⁴ Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Policlinico di S. Orsola, Università di Bologna

La sindrome di Mowat Wilson è una rara condizione genetica causata da una mutazione o delezione del gene ZEB2 e caratterizzata da disabilità intellettiva, dismorfismi caratteristici e malformazioni congenite. L'epilessia è frequente con crisi prevalenti ad onset focale, con ipomotricità e possibile evoluzione tonico-clonica unilaterale, oppure di tipo assenza atipica. Presentiamo un fenotipo elettroclinico non ancora descritto in questa sindrome.

Bambino di 4 anni con sindrome di Mowat Wilson ed epilessia focale insorta a 18 mesi con crisi ad onset non motorio, in terapia con Levetiracetam con buon controllo. La RM cerebrale mostrava agenesia completa del corpo calloso senza malformazioni corticali. Giungeva alla nostra attenzione per la comparsa di crisi plurigiornaliere a nuova semeiologia: onset motorio focale di tipo tonico seguito da cluster di spasmi tonici focali della durata complessiva tra 5 e 10 minuti. L'EEG mostrava un peggioramento significativo della strutturazione dell'attività elettrica.

L'introduzione di Valproato risultava solo parzialmente efficace (riduzione in frequenza delle crisi); l'aggiunta di Vigabatrin si associava ad una riduzione in intensità e durata degli spasmi. La somministrazione, successivamente, di boli di Metilprednisolone endovena si associava ad un parziale miglioramento dell'attività di fondo. L'efficacia di tali terapie a lungo termine verrà valutata nel tempo.

Nella sindrome di Mowat Wilson gli spasmi epilettici sono raramente descritti. Non è invece riportata l'occorrenza di crisi toniche immediatamente seguite da cluster di spasmi epilettici, che potrebbe rappresentare una variante rara o non ancora documentata che amplia la caratterizzazione dell'epilessia in questa sindrome.

Bibliografia

1. *Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype.* Duccio Maria Cordelli, Livia Garavelli, et al. *Am J Med Genet A.* 2013 Feb;161 A (2):273-84. doi: 10.1002/ajmg.a.35717. Epub 2013 Jan 15.
2. *Further delineation and long-term evolution of electroclinical phenotype in Mowat Wilson Syndrome. A longitudinal study in 40 individuals.* Emilia Riccia, Anna Fetta et al. *Epilepsy & Behavior* 124 (2021) 108315.
3. *Clinical features of epilepsy in 5 children with Mowat-Wilson syndrome.* Y Ju, T Y Ji. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2022 Jun 2;60(6):578-582

Trattamento con fenfluramina per la Sindrome di Dravet: le analisi a lungo termine in real-world dimostrano la sicurezza e la riduzione dell'onere sanitario di cura

A. Boncristiano¹, S. Balestrini^{1,2}, V. Doccini¹, N. Specchio^{3,4}, N. Pietrafusa³, M. Trivisano³, F. Darra^{5,6}, A. Cossu⁶, D. Battaglia⁷, M. Quintiliani⁷, M.L. Gambardella⁷, E. Parente⁸, R. Monni⁹, S. Matricardi^{10,11}, C. Marini¹¹, F. Ragona¹², T. Granata¹², P. Striano^{13,14}, A. Riva^{13,14}, R. Guerrini^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuroscienze e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze

² Dipartimento Neurofarba, Università di Firenze

³ Unità di Neurologia, Epilessia e Disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

⁴ Ospedale Universitario KU Leuven, Leuven, Belgium

⁵ Dipartimento di Ingegneria per la Medicina dell'Innovazione, Università di Verona

⁶ Unità di Neuropsichiatria Pediatrica, Dipartimento di salute materno ed infantile, AOUI Verona

⁷ Neurologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino e della Salute Pubblica, Area salute pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

⁸ Unità di Neurologia Pediatrica e Centro Epilessia, Ospedale Fatebenefratelli, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

⁹ Dipartimento di Neuropsichiatria, ASST Mantova, Mantova

¹⁰ Dipartimento di Pediatria, Università di Chieti

¹¹ Unità di Neurologia Pediatrica e Psichiatria, Ospedale Pediatrico "G. Salesi", Ancona

¹² Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano,

¹³ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

¹⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute Materna ed Infantile, Università di Genova

Fenfluramina (FFA) è approvata come terapia aggiuntiva per il controllo delle crisi nella Sindrome di Dravet (DS). Abbiamo riportato una analisi a lungo termine di sicurezza ed utilizzo delle risorse sanitarie (HCRU) in pazienti con DS trattati con FFA in un programma di accesso allargato (EAP).

Una corte di 124 pazienti ha ricevuto FFA per un periodo mediano di 2.8 anni (34.4 mesi). Abbiamo confrontato i dati di sicurezza e HCRU durante il trattamento con FFA con quelli di un periodo pre-trattamento di pari durata. Le informazioni raccolte includevano genere, età, parametri auxologici all'inizio (To) ed al follow-up (T1); dettagli del trattamento con FFA; effetti avversi (AEs); dati di HCRU (ospedalizzazioni, episodi di stato epilettico (SE), ed utilizzo di rescue medication).

FFA ha portato ad una riduzione del 9.5% del precedente carico farmacologico. All'ultimo follow-up, 118 di 124 (91.5%) pazienti sono rimasti in trattamento con FFA. L'utilizzo di Rescue Medication è diminuito da 4.5 a 1, le ospedalizzazioni da 1 a 0, e gli episodi di SE da 0–240 a 0–180. La libertà da crisi è stata ottenuta in 9 su 118 pazienti (7.6%). AEs si sono presentati in 39 su 124 pazienti (31.5%).

FFA è ben tollerata, senza tossicità cardiaca, e riduce il carico farmacologico ed i costi delle risorse sanitarie (HCRU), suggerendo un migliorameno nella gestione e qualità della vita del paziente.

Bibliografia

1. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: a report from the Fenfluramine European early access program. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):578–87
2. Balestrini S, Doccini V, Giometto S, Lucetfort E, De Masi S, Giarola E, et al. A registry for Dravet syndrome: the Italian experience. *Epilepsia Open*. 2023;8(2):517–34.
3. Strzelczyk A, Lagae L, Wilmschurst JM, Brunklaus A, Striano P, Rosenow F, et al. Dravet syndrome: a systematic literature review of the illness burden. *Epilepsia Open*. 2023;8(4):1256–7

Caratteristiche elettro-cliniche precoci come predittori di outcome globale di malattia in pazienti con epilessia ad esordio entro il primo anno di vita

M. Conti¹, M. Mercier¹, L. M. Piscitello¹, L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'epilessia del primo anno ha una variabilità prognostica significativa. L'obiettivo è identificare predittori elettro-clinici precoci di outcome globale di malattia (OGM) in bambini con epilessia del primo anno. Metodi: analisi retrospettiva di 549 pazienti con epilessia del primo anno, selezionati tra 3.606 sottoposti a video-EEG (2008-2020). Criteri di esclusione: solo crisi acute provocate e follow-up < 1 anno. Dati raccolti all'esordio: esame obiettivo neurologico (EON) (normale/patologico), tipo di crisi (focali, spasmi, polimorfi), attività di fondo (normale/patologica), anomalie EEG (assenti/focali/multifocali/diffuse), risonanza magnetica (normale/patologica), età. OGM comprende EON, disabilità intellettiva ed epilessia all'ultimo follow-up, variando dal livello 0 (outcome normale) al livello 3 (outcome più grave). Risultati: l'età media di insorgenza dell'epilessia era 4.02 mesi (range: 0-12). La durata media del follow-up era 5.6 anni (range: 1-14.7). I dati raccolti all'esordio hanno correlazioni significative con OGM ($p < 0.05$). L'EON è correlato ai livelli 2 (17.49%) e 3 (28.96%). Le crisi focali sono correlate ai livelli 2 (25.11%) e 3 (33.33%); gli spasmi (31,5%) e le crisi polimorfe (47.86%) sono correlati al livello 3. L'attività di fondo patologica e le anomalie EEG multifocali sono correlate ai livelli 2 (18.48%, 11.66%) e 3 (27.14%, 18.58%) rispettivamente. La risonanza magnetica patologica è correlata ai livelli 2 (11.48%) e 3 (12.75%). Un'età di insorgenza precoce è associata al livello 3 (media: $2.24 \pm 3,2$ mesi). Conclusioni: Le caratteristiche elettro-cliniche all'esordio sono correlate ai livelli di OGM e possono predire la gravità di malattia. Questi risultati evidenziano il valore prognostico delle valutazioni precoci nel guidare la gestione e nel prevedere l'outcome.

Bibliografia

1. S.M. Zuberi, E. Wirrell, E. Yozawitz, J.M. Wilmschurst, N. Specchio, K. Riney, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63 (6) (2022), pp. 1349-1397
2. R.D. Nguyen, M.D. Smyth, L. Zhu, L.P. Pao, S.K. Swisher, E.H. Kennady, A. Mitra, R.P. Patel, J. E. Lankford, G. Von Allmen, M. W. Watkins, M. E. Funke, M. N. Shah. A comparison of machine learning classifiers for pediatric epilepsy using resting-state functional MRI latency data. *Biomed Rep.* 2021 Sep;15 (3):77.

Utilizzo di Cannabidiolo altamente purificato per il trattamento di pazienti con Encefalopatia Epilettica e dello Sviluppo Rett e Rett-like monogenica

L. Landi ¹, A. Coppola ², E. Cerulli Irelli ³, A. Orsini ⁴, The CBD LICE Italy Study Group

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa

² Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi Federico II, Napoli

³ Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

⁴ Neurologia Pediatrica, U.O. Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Questo studio ha indagato l'efficacia del Cannabidiolo altamente purificato in pazienti con Encefalopatia Epilettica e dello Sviluppo Rett e Rett-like monogenica.

Sono stati inclusi pazienti con Encefalopatia Epilettica e dello Sviluppo Rett e Rett-like monogenica (da varianti patogenetiche di MECP2, CDKL5, FOXP1, MEF2C), trattati con Cannabidiolo per almeno 3 mesi.

Sono stati presi in esame 28 pazienti, di età mediana all'inizio del trattamento con Cannabidiolo 14 anni (range interquartile 7.5-20). Le varianti patogenetiche più comuni erano quelle di CDKL5 e MECP2 (12 pazienti ciascuna), seguite da FOXP1 e MEF2C (2 pazienti ciascuna). La Sindrome di Lennox-Gastaut era stata diagnosticata in 4 pazienti (14.3%). La riduzione media delle crisi al controllo è stata del 32.8% (± 34.2), con una percentuale di riduzione $\geq 50\%$ in 10 pazienti (35.7%), $\geq 75\%$ in 5 (17.9%), e libertà dalle crisi in 1 (3.6%). Tra coloro valutati con la Global Clinical Impression Scale (23/28), i clinici hanno riportato "migliorato moltissimo" per 1 paziente (4.3%), "migliorato molto" per 7 (30.4%), "migliorato" per 8 (34.8%), "stabile" per 6 (26.1%) e "peggiorato" per 1 (4.3%). Hanno riscontrato miglioramento cognitivo in 8 pazienti su 24 (33.3%), i caregivers hanno riferito miglioramento del sonno in 12 su 19 (63.1%). Stratificando in base alle varianti geniche, l'outcome migliore lo hanno avuto i pazienti FOXP1, con riduzione delle crisi $\geq 75\%$ in entrambi (2/2). Il Cannabidiolo è risultato efficace nella riduzione delle crisi in una percentuale considerevole di pazienti con Sindrome di Rett e Rett-like, con outcome migliore nei casi di variante patogenetica di FOXP1.

NORSE, una possibile rara presentazione di encefalopatia di Hashimoto in età pediatrica

G. Stevanato¹, M. Reimers¹, C. Ancona¹, L. Capato¹, F. Brunello¹, S. Rossato³, S. Bugin³, M. F. Pelizza¹, A. Amigoni², M. Nosadini¹, I. Toldo¹, S. Sartori¹

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

² Terapia Intensiva Pediatrica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale – Università di Padova

³ UOC di Pediatria, Ospedale San Bortolo, Vicenza

L'encefalopatia di Hashimoto è una sindrome rara in età pediatrica la cui patogenesi non è del tutto nota ed è associata a tiroidite autoimmune con elevati titoli di anti tireoperossidasi (TPO). Può presentarsi con alterazione dello stato mentale, crisi epilettiche e, raramente con new-onset status epilepticus (NORSE). Il seguente caso clinico può contribuire a migliorarne la caratterizzazione.

Un bambino di 8 anni con neurosviluppo normale e con pregressa diagnosi di tiroidite di Hashimoto a riscontro accidentale, giungeva alla nostra attenzione per NORSE, con necessità di coma farmacologico e ricovero in terapia intensiva. In acuto il quadro elettroclinico rispondeva alla terapia sedativa ed all'immunoterapia con boli di corticosteroidi ad alte dosi, plasmaferesi ed immunoglobuline endovena associati ad una polifarmacoterapia anticrisi (Brivaracetam, Fenobarbital, Clobazam dopo svezzamento dal Midazolam). Per recidiva di crisi alla sospensione della terapia sedativa, venivano introdotti Lacosamide ed immunoterapia di seconda linea con Anakinra, con successivo buon controllo elettro-clinico e decorso clinico favorevole.

Il quadro è stato estesamente indagato dal punto di vista microbiologico, immunologico, metabolico e strutturale (genetica ancora in corso) con unico riscontro di un significativo rialzo all'esordio dei valori di anticorpi anti TPO (fino a livelli 30 volte superiori alla norma) e anti-tireoglobulina rispetto al basale del paziente.

L'encefalopatia di Hashimoto raramente esordisce con NORSE in età pediatrica e rappresenta una diagnosi di esclusione, che è fondamentale considerare nella diagnostica differenziale. L'efficacia a lungo termine delle terapie somministrate nel nostro caso clinico verrà valutata nel tempo.

Bibliografia

1. Hashimoto Encephalopathy Causing Drug-Resistant Status Epilepticus Treated With Plasmapheresis. Ö. Bektas, A. Yılmaz et al. *Pediatric Neurology* 46 (2012) 132-135
2. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): case report of reversible coma and status epilepticus in an adolescent patient and review of the literature. J.M. Hilberath, H. Schmidt et al *Eur J Pediatr* (2014) 173:1263–1273.
3. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. F. Graus, M.J. Titulaer et al. *Lancet Neurol*. 2016 April ; 15(4): 391–404.

Analisi elettrofisiologiche e farmacologiche in fettine acute e organotipiche di tessuto cerebrale umano di pazienti con displasie focali corticali

L. de Palma¹, M. Giustizieri², C. Pepi¹, M. Trivisano¹, A. De Benedictis³, S. Petralla², E. Cherubini², S. Marinelli², N. Specchio¹

¹ *Neurologia Dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome*

² *European Brain Research Institute (EBRI), Fondazione Rita Levi-Montalcini, Roma*

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

Le displasie corticali focali di tipo II (FCD II) sono la causa più comune di epilessia farmacoresistente, spesso associata a disturbi cognitivi e comportamentali¹. Comprendere i meccanismi alla base delle epilessie farmacoresistenti legate a FCD II è essenziale per sviluppare terapie efficaci².

A tale scopo, abbiamo analizzato tessuti cerebrali ottenuti da pazienti con FCD II (n=16) e altre forme di epilessia farmacoresistente. Utilizzando registrazioni di patch-clamp e potenziali di campo sia in sezioni acute che organotipiche di tessuto cerebrale umano, abbiamo esaminato le proprietà intrinseche dei neuroni corticali (n=39) nella area adiacente alla zona epilettogena.

In modalità current-clamp, abbiamo indotto farmacologicamente attività ictali e interictali per valutare l'efficacia di potenziali farmaci anticonvulsivanti. Considerando il ruolo cruciale della disregolazione del cloro, a causa di un'alterazione dei suoi co-trasportatori NKCC1 e KCC2 nelle lesioni corticali, abbiamo testato gli effetti della bumetanide, un antagonista di NKCC1, su colture organotipiche (n=8). È importante notare che la bumetanide ha significativamente inibito le scariche epilettiformi indotte dalla 4-aminopiridina, fornendo prove convincenti del suo potenziale anticonvulsivante.

Questi risultati confermano il contributo significativo del GABA depolarizzante nella FCD II pediatrica e evidenziano i trasportatori del cloro come promettenti bersagli terapeutici.

Bibliografia

9. *Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmini A, Paglioli E, Sarnat HB, Walsh CA, Wiebe S, Aronica E, Baulac S, Coras R, Kobow K, Cross JH, Garbelli R, Holthausen H, Rössler K, Thom M, El-Osta A, Lee JH, Miyata H, Guerrini R, Piao YS, Zhou D, Blümcke I. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. Epilepsia. 2022 Aug;63(8):1899-1919.*
10. *Berdichevsky Y, Saponjian Y, Park KI, Roach B, Pouliot W, Lu K, Swiercz W, Dudek FE, Staley KJ. Staged anticonvulsant screening for chronic epilepsy. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Oct 18;3(12):908-923.*

Comunicazioni Orali

CHIRURGIA DELL'EPILESSIA E INDAGINI FUNZIONALI IN EPILESSIA

Doppia terapia anti-glutammato nello stato epilettico super-refrattario post arresto cardiaco (SUPER-CAT)

S. Beretta¹, M. Pozzi¹, S. Tagliabue¹, E. Bianchi², F. Pasini¹, A. Giglio¹, G.S. Cereda¹, C. Morotti Colleoni¹, A. Gaiani³, S. Filipponi³, M. Normanno¹, I. Mariani¹, G. Carenini¹, S. Diamanti¹, A. Coppo¹, J.C. DiFrancesco¹, A. Stabile¹, L. Tinti¹, A. Cucino³, G. Giovannini⁴, S. Meletti⁴, Y. Bartolini⁵, M. Longoni⁵, L. Gobbi⁵, L. Zinno⁶, I. Florino⁶, F. Misirocchi⁶, L. Broglio⁷, E. De Peri⁷, M. Ferlisi⁸, M. Casartelli-Liviero⁸, I. Florio⁹, E. Leuci⁹, C. Sist⁹, M. Corona¹⁰, G. Cossu¹⁰, F. Orlandini¹⁰, A. Grippo¹¹, E. Russo¹², C. Ferrarese¹, G. Foti¹ e L. Avalli¹

¹ Centro Epilessia, Clinica Neurologica e S.C. Anestesia e Rianimazione, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Università di Milano Bicocca

² Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

³ Neurologia Multizonale, Ospedale Santa Chiara Trento

⁴ Centro Epilessia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

⁵ S.C. Neurologia, Ospedale M. Bufalini Cesena

⁶ S.C. Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

⁷ S.C. Neurofisiologia, ASST Spedali Civili Brescia

⁸ Centro Epilessia, Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona

⁹ S.C. Neurologia, Ospedale Centrale di Bolzano

¹⁰ S.C. Neurologia, Ospedale Brotzu Cagliari

¹¹ S.C. Neurofisiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

¹² Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Catanzaro Magna Graecia

L'obiettivo dello studio SUPER-CAT¹ è valutare l'efficacia e la sicurezza di una doppia terapia anti-glutammato (blocco combinato dei recettori AMPA + NMDA) nei pazienti con stato epilettico super-refrattario post arresto cardiaco e indicatori prognostici non maligni.

Studio retrospettivo multicentrico di coorte in pazienti con stato epilettico super-refrattario post arresto cardiaco, con risposte corticali N20 bilaterali presenti, riflessi pupillari conservati e assenza di complessi periodici generalizzati. I pazienti trattati con doppia terapia anti-glutammato (gruppo DUAL; ketamina 1.5-7.5 mg/kg/ora per 3 giorni + perampanel 12 mg/die per 5 giorni seguito da scalo) sono stati confrontati con pazienti trattati con altre combinazioni di farmaci anti-crisi e anestetici (gruppo OTHERS).

Nel periodo 2011-2024, 696 pazienti consecutivi con arresto cardiaco ammessi in terapia intensiva sono stati screenati e 56 pazienti (8%) sono risultati eleggibili (DUAL = 26, OTHERS = 30). I pazienti del gruppo DUAL, rispetto ai pazienti del gruppo OTHERS, hanno mostrato una più frequente risoluzione dello stato epilettico (88% vs 45%; differenza di rischio 43%; IC 95% 18.85-67.17; p=0.002), una maggiore probabilità di risveglio prima della dimissione (58% vs 36%; differenza di rischio 21%; IC 95% -6.3-48.9; p=0.141) e una minore mortalità intraospedaliera per qualsiasi causa (27% vs 55%; differenza di rischio -28%; IC 95% -54.5- -0.7; p=0.051).

Nei pazienti con stato epilettico super-refrattario post-anossico e indicatori prognostici non maligni, una doppia terapia anti-glutammato è altamente efficace nella risoluzione dello stato epilettico ed è associata ad un miglior esito clinico nel breve termine.

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756621>

Encefalopatie epilettiche e dello sviluppo monogeniche: analisi longitudinale dal fenotipo elettro-clinico al genotipo

U. Costantino¹, O. Palumbo², P. Palumbo², M. Benvenuto², M.T. Di Claudio¹, F. Ciccone¹, M. Carella², G. d'Orsi¹

¹ UOC di Neurologia, Centro per lo studio e la cura dell'epilessia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

² UOC di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), Italia

Le encefalopatie epilettiche e di sviluppo (DEEs) si caratterizzano per crisi epilettiche farmacoresistenti e rallentamento di sviluppo o regressione. Questo studio correla il fenotipo elettro-clinico con i dati genetici per valutare la storia naturale di persone con DEE monogenica.

Da gennaio 2023 a dicembre 2024, 155 persone con diagnosi clinica di DEE sono state arruolate presso il Centro Epilessia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG), e sottoposte a studio clinico completo, monitoraggio video-EEG/poligrafico, RM encefalo 3T, studio genetico con NGS pannello di 150 geni epilessia e disordini di sviluppo e SNP-Array-CGH.

L'età media alla diagnosi genetica è di 6.26 anni. Il pannello NGS ha identificato una causa monogenica in 61 pazienti, mentre l'analisi con SNP-array-CGH in 13. Varianti patogenetiche o potenzialmente patogenetiche sono state riscontrate con un pattern autosomico dominante nel 73.3% dei casi, X-linked nel 6.7% e autosomico recessivo nel 20%. I geni più identificati sono stati SCN1A (20%), TSC1 (8%) e CACNA1A (5%). La RM encefalo ha documentato atrofia corticale in 15 pazienti, atrofia cerebellare in 8 e lesioni focali in 13. La valutazione neuropsicologica ha rilevato disabilità intellettiva severa nel 34.7% dei pazienti. Nel 37% il monitoraggio video-EEG/poligrafico ha documentato diversi tipi di crisi epilettiche, spesso non riconosciute-misdiagnosticate dai caregivers, personalizzando la terapia farmacologica.

Questo studio enfatizza il ruolo della correlazione del fenotipo elettro-clinico con lo studio genetico nell'iter diagnostico delle DEEs ai fini sia di una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottesi sia di una personalizzazione del trattamento.

Bibliografia

1. *Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum.* Renzo Guerrini, Valerio Conti, Massimo Mantegazza, Simona Balestrini, Aristea S. Galanopoulou, and Fabio Benfenati *Physiological Reviews* 2023 103:1, 433-513
2. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597089.
3. Mei D, Balestrini S, Parrini E, Gambardella A, Annesi G, De Giorgis V, Gana S, Bassi MT, Zucca C, Elia M, Vetri L, Castellotti B, Ragana F, Mastrangelo M, Pisani F, d'Orsi G, Carella M, Pruna D, Giglio S, Marini C, Cesaroni E, Riva A, Scala M, Licchetta L, Minardi R, Contaldo I, Gambardella ML, Cossu A, Proietti J, Cantalupo G; LICE Collaborative Group; Trivisano M, De Dominicis A, Specchio N, Tassi L, Guerrini R. National survey on the prevalence of single-gene aetiologies for genetic developmental and epileptic encephalopathies in Italy. *J Med Genet.* 2024 Dec 31;62(1):25-31. doi: 10.1136/jmg-2024-110328. PMID: 39613335.

Effetti psichiatrici del cenobamato in pazienti adulti con epilessia farmacoresistente

M. Ferlisi¹, C. Zivelonghi¹, B. Bonetti¹, T. Zanoni¹

¹ UOC Neurologia A, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

I pazienti con epilessia hanno rischio aumentato di disturbi psichiatrici. Talora (ritardi dello sviluppo, disturbi dello spettro autistico) coesistono patologia psichiatrica ed epilessia.

Molti farmaci anti crisi hanno effetti collaterali di tipo psichiatrico, ma i dati sul cenobamato sono ancora scarsi. Una analisi post hoc dei trial registrativi ha mostrato uguale incidenza di effetti collaterali psichiatrici tra pazienti trattati con cenobamato e placebo. Obiettivo dello studio è valutare l'incidenza di effetti di tipo psichiatrico in pazienti trattati con cenobamato e l'effetto del cenobamato sulle comorbidità psichiatriche già presenti.

Sono stati analizzati retrospettivamente pazienti trattati con cenobamato nel centro di Verona.

Sono stati inclusi 63 pazienti con epilessia focale. In 23 (36%) era presente una comorbidità psichiatrica prima dell'inizio della terapia con cenobamato, 3 presentavano disturbi dello spettro autistico e 22 un ritardo cognitivo (di cui 10 con disturbi psichiatrici associati).

Nessuno dei 63 pazienti ha sviluppato un nuovo effetto collaterale di tipo psichiatrico.

Nei pazienti con comorbidità psichiatriche precedenti, in 17/23 (74%) il disturbo psichiatrico risultava invariato al follow up, in 2/23 (8%) migliorato, in 4/23 (17%) peggiorato (in 1 caso era stato necessario sospendere il farmaco). Dei 4 pazienti con peggioramento, tutti avevano un ritardo cognitivo e disturbi comportamentali con irritabilità.

Il cenobamato sembra un farmaco sicuro sul profilo psichiatrico, anche per pazienti con comorbidità psichiatrica al momento dell'inizio della terapia. I nostri dati, se confermati, potrebbero suggerire cautela nell'introduzione del cenobamato in pazienti con ritardo mentale associato a disturbi comportamentali con irritabilità.

Bibliografia

11. Kwon CS, Rafati A, Gandy M, Scott A, Newton CR, Jette N. Multipsychiatric Comorbidity in People With Epilepsy Compared With People Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2024 Aug 13;103(3):e209622.
12. Krauss GL, Chung SS, Ferrari L, Stern S, Rosenfeld WE. Cognitive and psychiatric adverse events during adjunctive cenobamate treatment in phase 2 and phase 3 clinical studies. *Epilepsy Behav*. 2024 Feb;151:109605

Libertà sostenuta da crisi epilettiche: dati ad interim dall'esperienza italiana dello studio BLESS

S. Lattanzi¹, F. Dono², G. d'Orsi³, A. D'Aniello⁴, M. Panebianco⁵, P. Bonanni⁶, C. Di Bonaventura⁷, E. Montalenti⁸, A. Gambardella⁹, F. Ranzato¹⁰, G. Pauletto¹¹, E. Tartara¹², A. La Neve¹³, F. Bisulli^{14,15}, G. Vatti¹⁶, P. Pulitano¹⁷, C. Liguori^{18,19}, G. Assenza²⁰, A. Giordano²¹, P. Pignatta²², V. Belcastro²³, M. Cecconi²⁴, S. Beretta²⁵, C. Pizzanelli²⁶, M. Pezzella²⁷, M. Gangitano²⁸, M. Elia²⁹, R. Renna³⁰, C. Vollono³¹, A. Pascarella³², L. Tramacere³³, G. De Maria³⁴, D. Audenino³⁵, M.P. Pasolini³⁶, L. Giuliano³⁷, R. Galli³⁸, G. Strigaro³⁹, M. Puligheddu⁴⁰, A. Labate^{41,42}, P. Penza⁴³, S. Quadri⁴⁴, D. Stokelj⁴⁵, G. Boero⁴⁶, E. Fallica⁴⁷, M. Santo Sabato⁴⁸, G. Falcicchio⁴⁹, N. Foschi⁵⁰, M. Procaccini⁵¹, V. Villano⁵¹, G. Camattari⁵¹, D. Andreis⁵², G. Di Gennaro⁴ and the BLESS Study Group

- ¹. Department of Experimental and Clinical Medicine, Neurological Clinic, Marche Polytechnic University, Ancona
- ². CAST, Center for Advanced Studies and Technology ITAB, Institute for Advanced Biomedical Technologies, Department of Neuroscience, Imaging, and Clinical Science University "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara, Chieti
- ³. IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza-UOC Neurologia, San Giovanni Rotondo (FG)
- ⁴. IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
- ⁵. ARNAS Garibaldi-UOC Neurologia, Catania
- ⁶. IRCCS E. Medea Scientific Institute, Epilepsy Unit, Conegliano, Treviso
- ⁷. Policlinico Umberto I, Roma
- ⁸. Città della Salute e Scienza PO Molinette, Torino
- ⁹. Azienda Ospedaliero Universitaria "Renato Dulbecco", Catanzaro
- ¹⁰. Ospedale San Bortolo, Vicenza
- ¹¹. Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine
- ¹². IRCCS Fondazione Mondino, full member ERN-EpiCARE, Pavia
- ¹³. Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari
- ¹⁴. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, full member ERN-EpiCARE, Bologna
- ¹⁵. Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna, Bologna
- ¹⁶. Azienda Ospedaliero Universitaria Senese Policlinico Scotte, Siena
- ¹⁷. AOU Policlinico Umberto I - UOC Neurofisiopatologia e Malattie Neuromuscolari, Policlinico Umberto I, Roma
- ¹⁸. University Hospital of Rome Tor Vergata, Roma
- ¹⁹. Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma
- ²⁰. Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma
- ²¹. Azienda Ospedaliero Universitaria Luigi Vanvitelli, Napoli
- ²². Humanitas Gradenigo, Torino
- ²³. Ospedale Maggiore, Lodi
- ²⁴. Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia
- ²⁵. Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, University of Milano-Bicocca, Monza
- ²⁶. Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa
- ²⁷. Ospedale Antonio Cardarelli, Napoli
- ²⁸. Policlinico Giaccone, Palermo
- ²⁹. IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Troina (EN)
- ³⁰. Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "A. Cardarelli", Napoli
- ³¹. Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Roma
- ³². Department of medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University of Catanzaro, Reggio Calabria
- ³³. Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze
- ³⁴. Fondazione Poliambulanza, Brescia
- ³⁵. S.S.C Neurofisiopatologia E.O Ospedali Galliera Genova
- ³⁶. ASST Spedali Civili, Brescia
- ³⁷. UOC Clinica Neurologica, AOU Policlinico G. Rodolico San Marco, Catania
- ³⁸. Ospedale San Donato, Arezzo
- ³⁹. Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara

- ^{40.} Azienda Ospedaliero-Universitaria Cagliari e Università di Cagliari, Monserrato (CA)
- ^{41.} Neurophysiopathology and Movement Disorders Clinic, University of Messina, Messina
- ^{42.} Regional Epilepsy Center, University of Messina, Messina
- ^{43.} Ambulatorio Epilessia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona Clinica Neurologica, Salerno
- ^{44.} ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- ^{45.} Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Trieste
- ^{46.} Ospedale SS. Annunziata, Taranto
- ^{47.} Azienda Ospedaliero Universitaria Ferrara, Cona (FE)
- ^{48.} Ospedale Vito Fazzi, Lecce
- ^{49.} Neurologia Universitaria "Puca-Amaducci", Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Bari
- ^{50.} Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona
- ^{51.} Angelini Pharma S.p.A., Roma
- ^{52.} IQVIA Solutions Italy SRL, Modena

Cenobamato è un farmaco indicato nell'adulto per il trattamento aggiuntivo delle crisi focali non adeguatamente controllate nonostante una storia di trattamento con almeno due farmaci anticrisi¹. Obiettivo della presente analisi è stato valutare l'efficacia di cenobamato in termini di libertà sostenuta da crisi.

BLESS è uno studio osservazionale, ambispettico, multicentrico italiano in corso, avente l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di cenobamato nel contesto *real-world*². Per i pazienti valutabili alla data di estrazione dal database, è stata calcolata la libertà sostenuta da crisi, definita come assenza di crisi epilettiche per l'intero periodo di osservazione (24 settimane).

388 pazienti sono stati inclusi. L'11.3% dei soggetti (n=44) sono risultati liberi da crisi in maniera sostenuta. In particolare, il 17.0% (n=66) è risultato libero da crisi dal basale a 12 settimane ed il 21.1% (n=82) tra la 12° e la 24° settimana. Stratificando il campione per numero di farmaci anticrisi precedenti all'introduzione del cenobamato, il 22.4% (n/N=17/76) dei pazienti con 2-3 farmaci precedenti e l'8.7% (n/N=27/312) dei pazienti con >3 farmaci precedenti hanno mostrato libertà sostenuta da crisi. A 24 settimane dall'inizio del trattamento con cenobamato, il 79.5% dei soggetti di cui il dato era disponibile (n/N=304/383) assumevano un dosaggio $\geq 200\text{mg}/\text{die}$.

Cenobamato è risultato un trattamento efficace, consentendo il raggiungimento di una libertà da crisi sostenuta in un periodo di 24 settimane. L'utilizzo in pazienti precedentemente trattati con un numero inferiore di farmaci anticrisi ha portato a più alte percentuali di libertà sostenuta da crisi.

Bibliografia

- 1. SmPC Ontozry, Angelini Pharma
- 2. Lattanzi S et al. *Neurol Ther.* 2024 Aug;13(4):1203-1217.

Caratteristiche elettrocliniche e profilo cognitivo in adulti con epilessia ad origine autoimmune in relazione ad ipointensità in T2-FLAIR della sostanza bianca sottocorticale

I. Martino¹, A. Giugno¹, A. Di Renzo³, G. Magro², R. De Fiores¹, I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, E. Tinelli³, A. Gambardella¹

¹ Cattedra ed U.O. di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia Catanzaro"

² Dipartimento di Neuroscienze, A.O. "Giovanni Paolo II", Lamezia Terme, Catanzaro.

³ Cattedra ed U.O. di Neuroradiologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia Catanzaro"

Le crisi epilettiche nel contesto di encefaliti autoimmuni (EA) sottendono complesse interazioni tra processi disimmuni e strutturali¹. Nelle encefaliti autoimmuni, si possono riscontrare aree ipointense in T2-FAIR della sostanza bianca sottocorticale (DWM).¹⁻² L'obiettivo dello studio è caratterizzare il profilo neuropsicologico e clinico di soggetti con EA che presentano DWM (EA+DWM).

Sono stati raccolti in modo consecutivo i dati clinici, neuropsicologici e di RM-1,5 T di 18 pazienti (12 F, età media 51.32 ± 19.01). L'analisi delle sequenze T2-FLAIR ha permesso di ottenere 2 gruppi di pz: EA+DWM e EA-DWM. L'analisi statistica include test Mann-Whitney, Fisher, ANCOVA con analisi post-hoc di Bonferroni ($p < 0.05$).

Abbiamo identificato, attraverso le immagini T2-FLAIR, due gruppi di pazienti: 6 soggetti con EA+DWM (3 donne; età media 52.3 ± 22.5 anni) e 12 con EA (9 donne; età media 50.8 ± 18.1 anni), sovrapponibili per età, sesso e scolarità. I due gruppi inoltre risultano sovrapponibili in termini di semeiologia delle crisi, stato epilettico, anomalie EEG, sintomi cognitivo-comportamentali.

Il gruppo EA+DWM ha presentato:

- 1) globale riduzione delle capacità cognitive, soprattutto nei test FAS ($p = 0.003$) e WEIGL ($p = 0.002$).
- 2) maggiore quota di soggetti con sieropositività anticorpale (5/6, 83.3%) rispetto al gruppo EA (3/12, 25%, $p = 0.019$)

Pur condividendo alcune caratteristiche elettrocliniche, individui con EA+DWM presentano ridotte abilità cognitive, in particolare esecutive, rispetto a quelli con EA in assenza di DWM. Questi risultati indicano che la DWM può essere considerata un marcatore di alterazione cognitiva, con probabili implicazioni prognostiche, anche nel contesto delle encefaliti autoimmuni.

Bibliografia

1. Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61(7):1341-1351.
2. Fortunato F, Giugno A, Sammarra I, Labate A, Gambardella A. Epilepsy, Immunity and Neuropsychiatric Disorders. *Curr Neuroparmacol*. 2023;21(8):1714-1735.
3. Magro G, Tosto F, Laterza V, Di Benedetto O. The Dark side of the White Matter. Diffuse subcortical White Matter Hypointensity on T2/FLAIR: A systematic review of a frequently underrecognized sign. *J Neurol Sci*. 2024;457:122882.

Outcome a lungo termine e rischio di insorgenza di epilessia in pazienti con crisi sintomatiche acute post-stroke

N. Orlandi¹, G. Giovannini², G. Bigliardi², S. Maffei², M. Pugnaghi², AE. Vaudano^{1,2}, S. Scolastico¹, L. Madrassi¹, M. Burani¹, L. Taruffi¹, S. Lattanzi³, S. Meletti^{1,2}

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

² Unità Operativa di Neurologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

³ Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

La comparsa di crisi sintomatiche acute (AS) è considerata tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di epilessia post-stroke (PSE) [1,2]. Nel presente studio abbiamo indagato il rischio di insorgenza di PSE in una coorte di pazienti con crisi sintomatiche acute di ictus ischemico.

Studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico sui pazienti adulti ricoverati presso la Stroke Unit dell'Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, dal 1° gennaio 2004 al 31° dicembre 2022 per un primo ictus ischemico. Le crisi epilettiche sono state classificate come acute (AS) oppure remote (RS) secondo le definizioni fornite dall'ILAE [3]. A seconda della modalità di presentazione in fase acuta, i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: crisi isolate (SS), cluster di crisi (SC) oppure Stato Epilettico (SE). Un'analisi di Kaplan-Meier ed una regressione di Cox sono state effettuate per valutare il rischio di insorgenza di RS.

La nostra popolazione consta di 49 pazienti (età media: 69 anni; 51% donne): 25 (51%) con SS, 9 (18%) con SC e 15 (31%) con SE. Complessivamente, 8 pazienti hanno sviluppato RS (follow-up medio: 56 mesi). Il rischio di insorgenza di RS a 5 anni dall'evento acuto è risultato essere più elevato in caso di SC (HR 7.8 95% CI 0.81 – 76.5; $p = 0.08$) o SE (HR 16.1 95% CI 1.7 – 153.2), rispetto a SS.

Nella nostra coorte di pazienti con AS, il rischio di PSE è apparso essere influenzato dalla modalità di presentazione delle crisi in fase acuta di malattia.

Bibliografia

1. Galovic M et al. "Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study" *The Lancet Neurology*, Volume 17, Issue 2, 143 – 152
2. Sinka L et al "Association of Mortality and Risk of Epilepsy With Type of Acute Symptomatic Seizure After Ischemic Stroke and an Updated Prognostic Model." *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):605-613.
Beghi E et al "Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure". *Epilepsia.* 2

La SEEG intraoperatoria nella chirurgia dell'epilessia farmacoresistente da cavernomi temporo-mesiali

F. Battista¹, F. Brienza², AC. Aldeea², E. Visocchi, M. Spalletti³, R. Carrai³, D. Gadda⁴, A. Grippo³, A. Della Puppa^{1,2}

¹ *Neurochirurgia, AOU Careggi, Firenze*

² *Neurochirurgia, Dipartimento NEUROFARBA, Università degli studi di Firenze, Firenze*

³ *Neurofisiopatologia Clinica, AOU Careggi, Firenze*

⁴ *Neuroradiologia, AOU Careggi, Firenze*

La chirurgia è il gold standard per l'epilessia farmacoresistente correlata a malformazione cavernosa cerebrale (CCM-DRE) nella regione temporo-mesiale[1]. Non esistono protocolli riconosciuti che indichino l'estensione di resezione più appropriata del lobo temporale; pertanto, la decisione viene tarata case-by-case. Tuttavia, ciò può portare a resezioni troppo estese, con il rischio di deficit linguistici postoperatori.

Abbiamo incluso casi di CCM-DRE temporo-mesiali dell'emisfero dominante sottoposti a resezione chirurgica. Abbiamo utilizzato la stimolazione magnetica transcranica navigata (nTMS) per identificare e salvaguardare le aree corticali funzionali del linguaggio. Abbiamo retrospettivamente suddiviso i pazienti in due gruppi: le lobectomie temporali anteromesiali (Gruppo I) e le resezioni temporali (TR) guidate dall'attività interictale sull'elettrocorticografia (ECoG) utilizzando strip ed elettrodo da SEEG intraoperatorio (iSEEG) e dall'ipometabolismo della ¹⁸FDG-PET [iSP-TR] (Gruppo II). Abbiamo calcolato il volume delle resezioni alla MRI postoperatoria.

Abbiamo incluso 10 casi: 5 nel Gruppo I) e 5 nel Gruppo II. Nel Gruppo II, abbiamo eseguito 1 lesionectomia+corticectomia, 3 resezioni del polo temporale e 1 lesionectomia estesa all'ippocampo e al polo temporale. Il tasso di Engel IA è stato del 60% nel Gruppo I e del 100% nel Gruppo II ($p = 0,049$). Nel 100% dei casi del Gruppo II abbiamo evitato una lobectomia temporale anteromesiale, e nell'80% dei casi del Gruppo II abbiamo eseguito una resezione entro i margini del polo temporale.

L'iSP-TR per la CCM-DRE temporo-mesiali ha ottenuto un eccellente outcome epilettologico, paragonabile alla lobectomia anteriomesiale, consentendo di risparmiare tessuto cerebrale corticale e sottocorticale sano e funzionale.

Bibliografia

1. von der Brelie C, Malter MP, Niehusmann P, Elger CE, von Lehe M, Schramm J (2013) Surgical management and long-term seizure outcome after epilepsy surgery for different types of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *Epilepsia* 54:1699-1706. doi:10.1111/epi.12327

Il ruolo della “corteccia” nelle crisi indotte da stimolazioni elettriche intracerebrali: un'analisi oltre l'eziologia

D. Chiarello¹, M. Mercier¹, G. Carfi Pavia¹, A. De Benedictis², C. Pepi¹, C. Luisi¹, C. E. Marras², L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Membro di European Reference Network EpiCARE, Roma

² Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il ruolo delle crisi indotte da stimolazioni intracerebrali è ancora dibattuto, sebbene sia stata dimostrata una correlazione con etiologia e outcome post-chirurgico (1-2). Le stimolazioni ad 1Hz sembrano indurre crisi tipiche maggiormente nell'insula e nel temporale mesiale (3). L'obiettivo di questo studio è di verificare il possibile ruolo dell'organizzazione corticale nelle crisi indotte.

Criteri di inclusione: a) pazienti pediatrici sottoposti a SEEG; b) registrazione di crisi tipiche indotte da stimolazioni a bassa (LFS) o ad alta (HFS) frequenza; c) ricostruzione dell'impianto in 3D Slicer. In caso di crisi indotte da più stimolazioni è stata considerata quella a frequenza di stimolazione e amperaggio più bassa. Abbiamo analizzato 46 crisi tipiche indotte da stimolazioni a bassa (LFS, n=22) ed alta (HFS, n=24) frequenza. Per ciascuna crisi indotta è stata identificata l'esatta posizione anatomica della coppia di contatti mediante 3D Slicer e successivamente riportata sull'atlante di Talaraich. Per ciascuna posizione anatomica è stata identificata la cito-architettura della corteccia e la gerarchia corticale secondo Mesulam. E' stata rilevata una correlazione statisticamente significativa, sebbene marginale, tra tipologia di stimolazione (LFS vs HFS) e zona anatomica ($p=0.048$) e organizzazione gerarchica della corteccia ($p=0.007$). Il tipo di stimolazione non mostra una correlazione statisticamente significativa con l'organizzazione cito-architettone della corteccia.

Ad oggi, non esiste un protocollo condiviso per le stimolazioni intracerebrali. Tuttavia, identificare una correlazione tra aree anatomiche e tipologia di stimolazione, oltre all'etiologia, potrebbe ampliare gli orizzonti di ricerca per lo sviluppo di protocolli di stimolazione più efficaci e mirati.

Bibliografia

13. Trebuchon A, Racila R, Cardinale F, et al. Electrical stimulation for seizure induction during SEEG exploration: a useful predictor of postoperative seizure recurrence?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online October 28, 2020. doi:10.1136/jnnp-2019-322469
14. Cuellar Oderiz C, von Ellenrieder N, Dubeau F, et al. Association of Cortical Stimulation-Induced Seizure With Surgical Outcome in Patients With Focal Drug-Resistant Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019;76(9):1070-1078. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1464
15. Sivaraju A, Quraishi I, Collins E, et al. Systematic 1 Hz direct electrical stimulation for seizure induction: A reliable method for localizing seizure onset zone and predicting seizure freedom. *Brain Stimul*. 2024;17(2):339-345. doi:10.1016/j.brs.2024.03.011

Efficacia della Stimolazione del Nervo Vago nell'Epilessia Farmaco-resistente: Analisi con Algoritmi Quantistici e Intelligenza Artificiale

G. Pauletto¹, D. Piccolo², A. Nilo^{3,4}, P. Vergobbi³, S. D'Auria², G. Sciacca², M. Mondani², M. Valente^{3,4}, M. Vindigni², P. Bonanni⁵, L. Verriello¹

¹ SOC Neurologia, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italia

² Neurochirurgia, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italia

³ Clinica Neurologica, Dipartimento Testa Collo e Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, Italia

⁴ Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, Udine, Italia

⁵ UOC di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano (TV), Italia

La stimolazione del nervo vago (VNS) rappresenta un'opzione terapeutica nelle epilessie farmaco-resistenti (DRE)^{1,2}. Tuttavia, la selezione del Paziente da candidare alla VNS non è ancora del tutto definita. L'obiettivo di questo studio è valutare le caratteristiche predittive di risposta clinica mediante l'utilizzo di strumenti quantistici e di intelligenza artificiale.

Studio retrospettivo su Pazienti affetti da DRE, sottoposti a impianto di VNS tra gennaio 2008 e gennaio 2022, con follow-up clinico maggiore di 24 mesi. Tecniche di feature selection basate su algoritmi quantistici (QAOA, SB, SA) sono state impiegate per identificare le caratteristiche cliniche maggiormente significative. Sono stati costruiti modelli predittivi utilizzando metodi di machine learning Distributed Random Forest (DRM), Gradient Boosting Machines (GBM), e Deep Learning Machines, valutando le loro performance attraverso una 5-fold cross validation.

Sono stati raccolti dati su 23 soggetti, di cui 8 (34,8%) hanno soddisfatto il criterio di responder. Le tecniche quantistiche di feature selection hanno evidenziato concordanza su: età, tempo dalla diagnosi e numerosità delle crisi, in particolare, crisi focali. Tra i modelli predittivi, il DRF ha dimostrato le migliori performance, con una accuratezza del 78,26% ed un AUC di 0.81.

Questo studio preliminare suggerisce che età, tempo dalla diagnosi e numerosità delle crisi sono fattori chiave nel predire la risposta alla VNS. L'uso di tecniche quantistiche e di modelli di machine learning apre nuovi orizzonti per la selezione di candidati idonei alla neuromodulazione.

Bibliografia

1. S. Santi, F. Fuggetta, G. Colicchio, M. D'Ercole, A. Izzo, Q. G. D'Allessandris, B. Burattini, R. Martinelli, N. Montano. Long-Term Outcome in Adult Patients with Drug-resistant Epilepsy Submitted to Vagus nerve Stimulation. *Brain Sci*, 2024; 14(7): 639. doi: 10.3390/brainsci14070639.
2. K. H. Kostov, H. Kostov, P. G. Larsson O. Henning, K. M. Aaberg, A. Egge, J. Peltola, M. I. Lossius. Norwegian population-based study of effectiveness of vagus nerve stimulation in patients with developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*, 2024; 9(2): 704-716. doi: 10.1002/epi4.12908

Esito a lungo termine della stimolazione della corteccia focale epicranica nell'epilessia focale farmacoresistente

Y. Winter¹, M. Hirsch², S. Knake³, K. Vonck⁴, M. Rademacher⁵, E. Kaufmann⁶, J. Kegele⁷, C. Jenkner⁸, S. Groppa¹, A. Schulze-Bonhage²

¹ Dipartimento di Neurologia, Centro Medico Universitario del Saarland, Homburg, Germania

² Centro per l'epilessia, Centro medico universitario, Università di Friburgo, Germania

³ Ospedale universitario di Marburgo, Neurologia, Marburgo, Germania

⁴ Ospedale universitario di Gent, Neurologia, Gent, Belgio

⁵ Ospedale universitario di Bonn, Epilettologia, Bonn, Germania

⁶ Dipartimento di Neurologia, Ospedale Universitario, Università Ludwig-Maximilian, Monaco di Baviera, Germania

⁷ Dipartimento di Neurologia ed Epilettologia, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Università di Tubinga, Tubinga, Germania

⁸ Unità di sperimentazione clinica, Centro medico universitario, Università di Friburgo, Germania

La stimolazione della corteccia focale epicranica è un nuovo trattamento neurostimolante dell'epilessia approvato in Europa. Segnaliamo la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della stimolazione della corteccia focale epicranica utilizzando il dispositivo EASEE nel migliorare il controllo delle crisi negli adulti con epilessia focale farmacoresistente.

I pazienti degli studi clinici EASEE II e PIMIDES I sono stati inclusi nel follow-up prospettico in aperto. La libertà dalle crisi, il tasso di risposta e la sicurezza sono stati analizzati utilizzando i diari dei pazienti. La qualità della vita è stata valutata utilizzando QOLIE-31.

Dei 32 pazienti impiantati con il dispositivo EASEE, 26 pazienti hanno continuato la stimolazione per 2 anni (tasso di mantenimento dell'81,3%). Il tasso di risposta del 50% al follow-up di 2 anni è stato del 65,4%, corrispondente a una riduzione mediana delle crisi del 68%. I pazienti hanno riportato un miglioramento della qualità della vita correlata alla salute su QOLIE-31. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati all'impianto o alla stimolazione.

I risultati del follow-up di 2 anni mostrano che la stimolazione della corteccia focale epicranica è sicura e mostra un controllo migliorato delle crisi nel trattamento a lungo termine. Pertanto, offre un'opzione di trattamento promettente per i pazienti con epilessia farmacoresistente focale.

Bibliografia

1. Schulze-Bonhage A, Hirsch M, Knake S, Kaufmann E, Kegele J, Rademacher M, Vonck K, Coenen VA, Glaser M, Jenkner C, Winter Y, Groppa S; EASEE Study Group. Focal Cortex Stimulation With a Novel Implantable Device and Antiseizure Outcomes in 2 Prospective Multicenter Single-Arm Trials. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):588-596. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0066. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2023 Nov 1;80(11):1253. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3650. PMID: 37010826; PMCID: PMC10071400.
2. Kalousios S, Hesser J, Dümpelmann M, Baumgartner C, Hamer HM, Hirsch M, Imbach L, Kaufmann E, Kegele J, Knake S, Leonhardt G, Mayer T, Mertens A, Pataria E, von Podewils F, Quesada CM, Steinhoff BJ, Surges R, Voges BR, Wagner J, Weber YG, Wehner T, Winter Y, Schulze-Bonhage A. Therapy response prediction of focal cortex stimulation based on clinical parameters: a multicentre, non-interventional study protocol. *BMJ Open.* 2025 Feb 16;15(2):e089903. doi: 10.1136/bmjopen-2024-089903. PMID: 39956604; PMCID: PMC11873335.

Affidabilità e tollerabilità a breve termine del monitoraggio prolungato tramite EEG sottocutaneo per la rilevazione di crisi epilettiche: prima esperienza in Italia

L. Affronte¹, S. Maffei², M. Malerba³, S. Pavan⁴, G. Giovannini³, N. Orlandi^{1,3}, M. Pugnaghi³, M. Burani¹, E. Moriconi⁵, G. Pavesi⁵, A. E. Vaudano^{1,3}, M. Trivisano⁶, L. Bilo⁷, P. Manganotti⁴, N. Specchio⁶, A. Coppola⁷, S. Meletti^{1,3}

¹ Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

² Unità di Neurologia/Stroke Unit, AOU Modena

³ Unità di Neurofisiologia/Centro Epilessie, AOU Modena

⁴ Unità di Neurologia, ASUGI, Trieste

⁵ Unità di Neurochirurgia, AOU Modena

⁶ Unità di Neurologia, Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁷ Unità di Neurologia, AOU Federico II Napoli

Nei pazienti epilettici, il conteggio accurato delle crisi è fondamentale; tuttavia, in genere viene riconosciuto meno del 50% degli episodi¹. Per risolvere questo problema, è stato testato un nuovo dispositivo di registrazione elettroencefalografica sottocutanea (sqEEG) che consente un monitoraggio ultra-lungo^{2,3}. Questo studio mira a valutare l'affidabilità del dispositivo e l'accuratezza del suo algoritmo di rilevamento automatico delle crisi.

Presentiamo i risultati preliminari di due pazienti con epilessia farmaco-resistente impiantati con sqEEG, la cui sensibilità è stata valutata registrando contemporaneamente le crisi con l'EEG di scalp durante il ricovero in Epilepsy Monitoring Unit (EMU). I dati sqEEG sono stati analizzati visivamente (v-sqEEG) e mediante un algoritmo semi-automatico (EpiSight; E-sqEEG). I pazienti sono attualmente monitorati confrontando i dati v-sqEEG, E-sqEEG e il diario del paziente.

Durante la registrazione dell'EMU, il paziente 1 ha avuto tre episodi: due elettrografiche (rilevate da EpiSight e confermate da v-sqEEG) e una elettroclinica (non rilevata da EpiSight). Il paziente 2 ha avuto un evento elettrografico rilevato da EpiSight confermato dal revisore. Le crisi non sono state riconosciute dai pazienti. EpiSight ha rilevato sei episodi aggiuntivi nel paziente 1 e 31 nel paziente 2, tutti classificati come artefatti dal v-sqEEG. Non sono stati segnalati effetti collaterali dall'impianto.

lo sqEEG ha fornito un monitoraggio affidabile degli eventi critici ed è stato ben tollerato. La sensibilità di EpiSight può variare a seconda del pattern EEG ictale. In particolare, poiché nessuno dei due pazienti ha riferito le proprie crisi, si è rivelato particolarmente utile per individuare eventi non riconosciuti.

Bibliografia

1. Blachut B, Hoppe C, Surges R, Stahl J, Elger CE, Helmstaedter C. Counting seizures: The primary outcome measure in epileptology from the patients' perspective. *Seizure*. 2015 Jul;29:97-103. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.004. Epub 2015 Apr 13. PMID: 26076850.
2. Weisdorf S, Duun-Henriksen J, Kjeldsen MJ, Poulsen FR, Gangstad SW, Kjaer TW. Ultra-long-term subcutaneous home monitoring of epilepsy-490 days of EEG from nine patients. *Epilepsia*. 2019 Nov;60(11):2204-2214. doi: 10.1111/epi.16360. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31608435; PMCID: PMC6899579.
3. Rubboli G, Bø MH, Alfstad K, Armand Larsen S, Jacobsen MDH, Vlachou M, Weisdorf S, Rasmussen R, Egge A, Henning O, Lossius M, Beniczky S. Clinical utility of ultra long-term subcutaneous electroencephalographic monitoring in drug-resistant epilepsies: a "real world" pilot study. *Epilepsia*. 2024 Nov;65(11):3265-3278. doi: 10.1111/epi.18121. Epub 2024 Sep 28. PMID: 39340394.

Crisi focali motorie negative: una valutazione multimodale

R. Colombo^{1,2}, R. Di Giacomo², L. Canafoglia², D. Duran², C. Pastori², A. Stabile², G. Battaglia², G. Didato², V. Cuccarini³, F. Deleo², A. Dominese², M. de Curtis², D. Rossi Sebastiano⁴

¹ Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

² Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Le crisi focali motorie negative (NMSs) o “paralisi ictali” sono fenomeni epilettici rari, caratterizzati dalla cessazione della contrazione muscolare tonica volontaria o impersistenza motoria con movimenti rapidi alternati, senza perdita di consapevolezza, non preceduti da sintomi motori positivi. Studi di brain mapping e registrazioni intracerebrali hanno identificato due possibili “aree motorie negative” (NMAs): NMA primaria (regione opercolare premotoria nel giro frontale inferiore) e NMA supplementare (parte mesiale del giro frontale superiore). Le NMSs entrano in diagnosi differenziale con molte condizioni; pochi studi in letteratura le documentano con video-EEG e co-registrazione poligrafica.

Descrizione del caso di un uomo sessantaduenne con epilessia e NMSs, valutato con video-EEG e poligrafia, magnetoencefalografia (MEG) e risonanza magnetica.

Sono state registrate 182 crisi focali, con consapevolezza e comprensione conservate, esordite con parestesie complesse della mano sinistra, seguite da grimace sinistra, paralisi flaccida del braccio sinistro e bradicardia. Il correlato elettrico di scalpo è una scarica critica in regione frontocentrale destra associata a improvviso silenzio elettromiografico nei muscoli artuali a sinistra, indicativo di perdita di contrazione tonica a gradiente disto-prossimale. La MEG ictale ha localizzato la zona epilettogena nella regione opercolare destra, che correla con il riscontro in risonanza di displasia corticale focale tipo 2 nel giro frontale inferiore.

La video-EEG con poligrafia è essenziale per documentare la relazione temporale tra scarica critica, esordio della paresi ed evidenza elettromiografica di perdita di contrazione muscolare. Una valutazione multimodale è fondamentale per una diagnosi corretta, escludere *mimics* e impostare una terapia adeguata.

Bibliografia

1. Lüders HO, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, Comair YG. Cortical electrical stimulation in humans. The negative motor areas. *Adv Neurol.* 1995; 67: 115–129.
2. Villani F, D'Amico D, Pincherle A, Tullo V, Chiapparini L, Bussone G. Prolonged focal negative motor seizures: a video-EEG study. *Epilepsia* 2006; 47:1949–52.
3. Meletti S, Rubboli G, Testoni S, Michelucci R, Cantalupo G, Stanzani-Maserati M, et al. Early ictal speech and motor inhibition in fronto-mesial epileptic seizures: a polygraphic study in one patient. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(1): 56–62.

Poster

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA

Early add-on del cenobamato in pazienti con Epilessia farmaco-resistente

R. Agosto^{1,4}, G. Evangelista^{1,4}, C. Corniello^{1,4}, S. Cipollone^{1,4}, D. Liviello^{1,4}, S. De Angelis^{1,4}, P. Quintieri^{1,4}, A. Thomas¹, F. Dono^{1,4}, S. L. Sensi^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara

² Istituto di Tecnologie Avanzate Biomediche (ITAB), G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti

³ Institute of Neurology, SS Annunziata University Hospital, G. D'Annunzio University of Chieti-Pescara

⁴ Behavioral Neurology and Molecular Neurology Units, Center for Advanced Studies and Technology - CAST, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara

La drug resistant epilepsy¹ (DRE) è definita dal fallimento di almeno due farmaci anti-crisi (antiseizure medications, ASM). Il cenobamato² (CNB) è un nuovo ASM indicato come terapia aggiuntiva nella DRE, ma i dati sulla sua efficacia e tollerabilità come trattamento precoce di terza linea sono limitati.

Sono stati arruolati 23 pazienti con DRE trattati con CNB (gruppo EA-CNB) e un gruppo di controllo di 46 pazienti trattati con altri ASM (gruppo CNT), abbinati per sesso, età e tipo di crisi. L'efficacia e la tollerabilità sono state valutate dopo 3, 6 e 12 mesi. Al basale, il gruppo EA-CNB presentava una maggiore frequenza di crisi ($p=0,003$). Dopo 3 mesi, il tasso di libertà dalle crisi era più alto nel gruppo EA-CNB rispetto al gruppo CNT ($p=0,01$), con una differenza mantenuta a 6 e 12 mesi ($p=0,01$ e $p=0,04$). Il CNB ha mostrato una migliore tollerabilità, con meno effetti collaterali a 3 mesi ($p=0,04$), senza differenze significative nei successivi follow-up. I dati suggeriscono che il CNB, come trattamento precoce, offre maggiore efficacia e tollerabilità rispetto ad altri ASM di terza generazione.

Bibliografia

1. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell'Isola, G. B., Di Cara, G., Striano, P., & Verrotti, A. (2021). The pharmacoresistant epilepsy: an overview on existent and new emerging therapies. *Frontiers in neurology*, 12, 674483.
2. Hiremath, JS, Nyamagoud, SB, & Bullapur, PC (2023). Il cenobamato è un trattamento efficace per l'epilessia focale farmaco-resistente: una revisione critica. *MGM Journal of Medical Sciences*, 10 (4), 783-788. Riferimenti

Impatto della Fenfluramina sulla frequenza delle crisi, abilità socio-comunicative, comportamento e qualità della vita nei pazienti con Sindrome di Dravet: risultati di un'intervista semistrutturata ai caregivers

F. Ascione, C. Porto, V. Massaroni, M. Picilli, M.L. Piscopiello, A.M. Cennamo, C. Monaco, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, M. Perulli, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome

La fenfluramina (FFA) si è dimostrata efficace nel controllare le crisi epilettiche nei pazienti con sindrome di Dravet (DS) e nel migliorare la qualità della vita. Sembra inoltre potenziare le funzioni esecutive indipendentemente dall'effetto sulle crisi. Proponiamo uno studio longitudinale, retrospettivo, monocentrico che mira a valutare il suo impatto su comunicazione, interazione sociale, attenzione, comportamento e qualità della vita (QOL). Arruolati 33 pazienti (età 4-30 anni) con DS trattati con FFA in add-on; durata mediana di trattamento 44,5 mesi (intervallo 2-82 mesi). A fine followup è stata valutata l'efficacia della FFA sulle crisi (variazione in percentuale della frequenza) e l'eventuale presenza di effetti collaterali; effettuato assessment cognitivo (WAIS, WISC-IV, LEITER-3) valutato con punteggi grezzi standardizzati utilizzando dati normativi ($\mu=100$; $\sigma=15$) e variazioni esaminate in relazione alla durata del trattamento e all'età del paziente; un'intervista semi-strutturata (attenzione, abilità accademiche, comunicative e sociali, comportamento e QOL del paziente e caregivers) ai caregivers. Dopo il trattamento con FFA, il 75% dei pazienti ha avuto una riduzione significativa nella frequenza delle crisi. Le interviste ai caregivers hanno rivelato miglioramenti statisticamente significativi in attenzione, linguaggio, abilità sociali, comportamento, QOL di pazienti e caregivers. I pazienti senza effetti collaterali hanno mostrato maggiori miglioramenti comportamentali ($p=0,019$) e migliore comunicazione sociale ($p=0,046$). La FFA nei pazienti con DS si è dimostrata efficace nella gestione delle crisi e nel miglioramento delle abilità comunicative, sociali e della QOL. La riduzione dell'impatto delle crisi mediata dall'azione specifica della FFA potrebbe essere alla base di tale miglioramento.

Bibliografia

1. Jensen, Mark P et al. "Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: Caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom." *Epilepsy research* vol. 190 (2023): 107091. doi: 10.1016/j.eplesyres.2023.107091
2. Gil-Nagel, Antonio et al. "Comprehensive scoping review of fenfluramine's role in managing generalized tonic-clonic seizures in developmental and epileptic encephalopathies." *Epilepsia* vol. 65,8 (2024): 2186-2199. doi:10.1111/epi.18020
3. Bishop, Kim I et al. "Fenfluramine treatment is associated with improvement in everyday executive function in preschool-aged children (<5 years) with Dravet syndrome: A critical period for early neurodevelopment." *Epilepsy & behavior : E&B* vol. 138 (2023): 108994. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108994

Uso del Cenobamato nella pratica clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche

A. Biagiotti¹, A. Alesi¹, S. Renzi², S. Zagaglia², S. Lattanzi¹, M. Silvestrini¹, N. Foschi²

¹ Clinica Neurologica, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università Politecnica delle Marche, Ancona

² Centro Epilessia, Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona

Cenobamato è un farmaco antiepilettico recentemente approvato in Italia per l'epilessia focale farmacoresistente, con ottimi risultati riportati in letteratura in merito a efficacia e tollerabilità. Scopo di questo studio è mostrare gli effetti del farmaco nella popolazione marchigiana di pazienti con epilessia focale farmacoresistente. Sono state valutate retrospettivamente le cartelle mediche ambulatoriali di 50 pazienti adulti affetti da epilessia focale farmacoresistente seguiti presso il Centro Epilessia della Clinica Neurologica dell'AOU delle Marche che hanno introdotto in terapia Cenobamato tra ottobre 2022 e dicembre 2024. 47 pazienti (94%) stavano ancora assumendo Cenobamato all'ultimo controllo effettuato; di questi, 5 hanno dovuto sospendere il farmaco in seguito al controllo per effetti collaterali e/o scarso controllo sulle crisi. 19 pazienti hanno sperimentato una riduzione nella frequenza delle crisi di oltre il 50% e, di questi, 7 hanno raggiunto completa libertà da crisi; 20 hanno ottenuto una riduzione inferiore al 50%; 4 non hanno beneficiato dell'introduzione del farmaco; 4 hanno manifestato un peggioramento nella frequenza degli episodi. L'introduzione di Cenobamato ha permesso di ridurre il numero di farmaci anticrisi concomitanti (media di farmaci prima di Cenobamato 2.32, dopo l'introduzione di Cenobamato 1.98). Gli effetti collaterali riportati sono vertigine (9), sonnolenza (3), cefalea (2), perdita di peso (2), disartria (2), rallentamento ideomotorio (1), diplopia (1), agitazione (1), astenia (1), disturbi cutanei (1). Cenobamato si dimostra un farmaco ben tollerato e con buona efficacia nel controllo degli episodi critici.

Bibliografia

1. Roberti R, Assenza G, Bisulli F, Boero G, Canafoglia L, Chiesa V, Di Bonaventura C, Di Gennaro G, Elia M, Ferlazzo E, Giordano A, La Neve A, Liguori C, Meletti S, Operto FF, Pietrafusa N, Puligheddu M, Pulitano P, Rosati E, Sammarra I, Tartara E, Vatti G, Villani F; CNB EAP Italy Study Group; Russo E, Lattanzi S. Adjunctive cenobamate in people with focal onset seizures: Insights from the Italian Expanded Access Program. *Epilepsia*. 2024 Oct;65(10):2909-2922. doi: 10.1111/epi.18091. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39140704.
2. Brigo F, Lattanzi S. Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Aug 1;8(8):CD014941. doi: 10.1002/14651858.CD014941.pub2. PMID: 39087564; PMCID: PMC11292785.

Confronto tra CBD altamente purificato e formulazioni galeniche di CBD: analisi dei livelli plasmatici pre-dose in pazienti pediatrici

A. Cafaro¹, A. Riva², F. Pigliasco¹, S. Barco¹, V. Manca², M. M. Mancardi³, L. Nobili^{2,3}, G. Cangemi¹, P. Striano^{2,4}

¹ Biochemistry, Pharmacology and Newborn Screening Unit, Central Laboratory of Analysis, IRCCS Istituto

Giannina, Gaslini, Genova

² Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa

³ Unit of Child Neuropsychiatry, IRCCS Gaslini, Genova

⁴ Paediatric Neurology and Muscular Disease Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa

Il cannabidiolo (CBD) è usato in pediatria per il trattamento dell'epilessia e di disturbi neuropsichiatrici. Il CBD altamente purificato (Epidyolex) è approvato come terapia aggiuntiva per l'epilessia farmaco-resistente nella sindrome di Dravet, nella sindrome di Lennox-Gastaut e nella sclerosi tuberosa [1]. Le formulazioni galeniche di CBD, preparate in farmacie ospedaliere, offrono opzioni di dosaggio personalizzate. Tuttavia, le differenze in biodisponibilità e farmacocinetica tra queste formulazioni sollevano importanti considerazioni cliniche [2]. Comprendere le caratteristiche di ciascuna preparazione è cruciale per ottimizzare la terapia con CBD in ambito pediatrico. Sono stati analizzati i livelli pre-dose (C_{trough}) di CBD misurati tra il 2019 e il 2024 nei pazienti in terapia con CBD presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini. La quantificazione è stata eseguita utilizzando un metodo di microsampling con cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) [3]. Sono state valutate 183 misurazioni di CBD, di cui 103 da pazienti trattati con CBD altamente purificato e 80 con formulazioni galeniche. I livelli di C_{trough} di CBD erano significativamente più alti nei pazienti trattati con CBD altamente purificato rispetto a quelli trattati con formulazioni galeniche ($P < 0,0001$). I livelli CBD, espressi come media $\pm$ deviazione standard, erano $190.3 \pm 160.9 \mu\text{g/L}$ per CBD altamente purificato e $21.2 \pm 43.6 \mu\text{g/L}$ per le formulazioni galeniche. I risultati evidenziano differenze significative nei livelli pre-dose di CBD tra CBD altamente purificato e formulazioni galeniche, evidenziando l'importanza delle differenze farmacocinetiche nella scelta terapeutica per i pazienti pediatrici.

Bibliografia

1. Epidyolex | European Medicines Agency n.d. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>) (Accessed 7 March 2025).
2. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 26; 9:1365.
3. Barco S, Fucile C, Manfredini L, De Grandis E, Gherzi M, Martelli A, Tripodi G, Mattioli F, Cangemi G. A UHPLC-MS/MS method for the quantification of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in decoctions and in plasma samples for therapeutic monitoring of medical cannabis. *Bioanalysis.* 2018 Dec;10(24):2003-2014.

Cenobamato, terapia in add-on per epilessia focale farmacoresistente: esperienza “real world” del Centro Epilessia dell’A.O.U. S. Anna di Cona-Ferrara

F. Castellana¹, E. Cesnik², V. Govoni¹, D. Jubea¹, P. Antenucci¹, M.E Fraccalanza¹, D. Gragnaniello³, E. Fallica²

¹U.O. Neurologia Universitaria, A.O.U. Sant’ Anna di Cona, Ferrara

²Centro Epilessia U.O.C. Neurologia Provinciale, A.O.U. Sant’ Anna di Cona, Ferrara

³U.O.C. Neurologia Provinciale, A.O.U. Sant’ Anna di Cona, Ferrara

Cenobamato è indicato come terapia aggiuntiva delle crisi epilettiche focali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti con epilessia non controllata nonostante un trattamento con almeno 2 farmaci anticrisi. Riportiamo una casistica di tutti i pazienti trattati con Cenobamato dal 2023 presso il Centro Epilessia dell’AOU S. Anna di Ferrara. Il disegno dello studio è di tipo retrospettivo. Per ogni paziente sono stati raccolti dati anagrafici, anamnestici generali e epilettologici con particolare riferimento alla frequenza di crisi al “baseline” e durante la terapia con il nuovo farmaco; è stata inoltre raccolta un’accurata anamnesi farmacologica relativa ai precedenti tentativi terapeutici e alle modificazioni in corso di trattamento con Cenobamato. Sono stati inclusi 21 pazienti, con una mediana di follow-up di 13 mesi. Si sono registrati 4 drop-out, 2 per intolleranza e 2 per reazione allergica. A tre mesi il 31,5% dei pazienti era seizure free, il 26,6% a 6 mesi e il 33% a 12 mesi. Mediamente CNB è stato aggiunto come quarto farmaco. L’effetto collaterale più frequente era l’instabilità, quando associato a sodio-bloccanti e, soprattutto, a clobazam. Nella nostra esperienza “real world” Cenobamato si è rivelato un trattamento significativamente efficace in pazienti con epilessia focale farmacoresistente. È risultata fondamentale la modulazione della terapia con altri ASMs al fine di migliorarne la tollerabilità e consentire un’adeguata titolazione fino a dosaggi terapeutici.

Bibliografia

- 1. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from an Expanded Access Progra. Vicente Villanueva, Daniel Santos-Carrasco et al. Epilepsia Open. 2023 Sep;8(3):918-929. Epub 2023 May 21*
- 2. Cenobamate for the treatment of focal epilepsy. A Dhir 2020 Apr;56(4):233-240.*
- 3. Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Francesco Brigo 1, Simona Lattanzi 2, Cochrane Database Syst Rev 2024 Aug 1;8(8):*

Trattamento aggiuntivo con cenobamato in un caso di epilessia focale farmaco resistente con encefalopatia epilettica e portatore di stimolatore vaso-vagale (VNS): una risposta sorprendente che conferma una nuova e valida alleanza terapeutica

N. Casula¹, R. Quatralè¹, G. Stevanato³, L. Pellegrino², F. Dainese²

¹ UOC Neurologia, Amb di Epilessia, dell'Ospedale dell'Angelo, Mestre Venezia

² Neurofisiologia Clinica, UOC Neurologia, Azienda Ospedale Università di Padova

³ UOC Neurochirurgia, dell'Ospedale dell'Angelo, Mestre Venezia

Presentiamo il caso di un paziente di 64 anni con encefalopatia epilettica (EE) con fenotipo Lennox-Gastaut like esordita verosimilmente a 14 mesi con crisi febbrili e afebrili, seguite da disturbo del neurosviluppo. All'età di 6-7 aa episodi di perdita del contatto con versione del capo e occhi verso sinistra, con generalizzazione motoria con evoluzione tonico-clonica o crisi con estensione degli AASS, non riferite chiare crisi atoniche. Nonostante terapia anticrisi (TA) a dose appropriata, le crisi rimanevano frequenti. La successiva rimodulazione della TA, gli episodi da pluriquotidiane diventavano plurisettimanali. Alla luce del quadro EEG e l'associato deficit cognitivo veniva posta diagnosi di EE in politerapia (Fenobarbitale, ac.valproico, oxcarbazepina, lacosamide) per farmaco resistenza. Sottoposto nel 2014 a posizionamento di VNS dopo monitoraggio VEEG. Nonostante la rimodulazione della TA continuava a presentare crisi plurisettimanali con episodi in cluster, talora interrotti dal magnete VNS. Successivamente introdotti Perampanel non tollerato sul piano psichiatrico e Brivaracetam con lieve riduzione degli episodi; Il tentativo con LTG peggiorava le crisi con spasmi in cluster. Dopo introduzione del cenobamato in add-on (2023) netto miglioramento sia clinico, con completa scomparsa degli eventi critici, che dell'EEG. La TA associata per la comparsa di effetti collaterali (sodio-bloccanti) e i parametri della VNS venivano rimodulati, con mantenimento della tollerabilità e seizure-free ad oggi. Questo caso conferma la nota efficacia del Cenobamato nei pazienti con crisi focali refrattarie, ma soprattutto quanto si sta riscontrando nella pratica clinica e nei recenti lavori, che associato all'intervento neurochirurgico o di VNS possa essere considerato come una nuova e valida alleanza terapeutica.

Bibliografia

1. *Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures* M Carreño, AGil-Nagel, JM. Serratos, M Toledo, J J Rodriguez-Uranga, V Villanueva *Epilepsia Open*. 2024; 9:1051-1058
2. *Presurgical Use of Cenobamate for Adult and Pediatric Patients Referred for Epilepsy Surgery: Expert Panel Recommendations* Kenneth D. Laxer, Christopher J. Elder, Giancarlo Di Gennaro, Louis Ferrari, Gregory L. Krauss, Jacob Pellinen, William E. Rosenfeld, Vicente Villanueva. *Neurol Ther* (2024) 13:1337-1348
3. *Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study.* Javier Peña-Ceballos, Patrick B Moloney, Tudor Munteanu, Michael Doyle, Niamh Colleran, Brenda Liggan, Annette Breen, Sinead Murphy, Hany El-Naggar, Peter Widdess-Walsh, Norman Delanty. *Epilepsia*. 2023 May; 64 (5):1225-1235

Efficacia e Tollerabilità del Cenobamato come Terapia Aggiuntiva nei Pazienti con Epilessia Associata a Tumore Cerebrale: Risultati da uno Studio Retrospettivo nella Pratica Clinica Italiana

S. Cipollone^{1,3}, F. Dono^{1,2,3}, M. Russo^{1,2}, G.B. Rossi⁴, G. Falcicchio⁵, C. Liguori^{6,7}, E. Montalenti⁴, C. Vollono⁸, A. Di Liberto⁴, M. Maschio⁹, S.L. Sensi^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

² Unità di Neurologia Comportamentale e Neurologia Molecolare, Centro per gli Studi Avanzati e le Tecnologie (CAST) e Istituto di Tecnologie Biomediche Avanzate (ITAB), Università di Chieti-Pescara

³ Centro per l'Epilessia, Istituto di Neurologia, Ospedale Universitario "SS. Annunziata", Università di Chieti-Pescara

⁴ Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Scuola di Medicina dell'Università di Torino

⁵ Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

⁶ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

⁷ Centro per l'Epilessia, Ospedale Universitario di Roma Tor Vergata, Roma

⁸ Istituto di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

⁹ Centro per l'Epilessia correlata ai Tumori, UOSD Neuro-oncologia, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

L'epilessia correlata ai tumori cerebrali (BTRE) è una condizione complessa con un'alta incidenza di farmacoresistenza. Il cenobamato (CNB), un modulatore dei canali del sodio e potenziatore del recettore GABA-A, ha dimostrato efficacia nell'epilessia strutturale, ma il suo ruolo nel BTRE non è ancora chiaro. Questo studio valuta l'efficacia e la tollerabilità del CNB nei pazienti con BTRE farmaco-resistente. Sono stati inclusi 16 pazienti con BTRE seguiti in cinque centri italiani tra giugno 2023 e ottobre 2024. I criteri di inclusione comprendevano età >18 anni, diagnosi di BT secondo i criteri WHO e BTRE resistente ad almeno due farmaci anticrisi (ASM). L'efficacia del CNB è stata valutata in termini di riduzione della frequenza delle crisi a 3, 6 e 9 mesi (T1, T2, T3), variazione del numero di ASM e del Daily Drug Load (DDL). La tollerabilità è stata monitorata attraverso la registrazione degli eventi avversi (AE). Il CNB ha ridotto significativamente le crisi dell'84.1% a T3 ($p=0.045$), con il 62.5% dei pazienti liberi da crisi. Il numero di ASM si è ridotto del 37.3% e il DDL del 40%. Gli AE, prevalentemente lievi, sono stati riportati nel 50% dei pazienti. Il tasso di ritenzione del CNB è stato del 100%. Il CNB si è dimostrato efficace e ben tollerato nel BTRE farmaco-resistente, riducendo la frequenza delle crisi e il carico farmacologico. Ulteriori studi sono necessari per confermarne il ruolo terapeutico.

Bibliografia

1. Schmitz B., Lattanzi S., Vonck K., Kälviäinen R., Nashef L., Ben-Menachem E., 2023, "Cenobamate in refractory epilepsy: An overview of therapeutic options and practical considerations", *Epilepsia Open*.
2. Roberti R., Assenza G., Bisulli F., Boero G., Canafoglia L., Chiesa V., Di Bonaventura C., Di Gennaro G., Elia M., Ferlazzo E. et al, 2024, "Adjunctive cenobamate in people with focal onset seizures: Insights from the Italian Expanded Access Program" *Epilepsia*.
3. Zaccara G., Lattanzi S., Leo A., Russo E., 2021, "Critical Appraisal of Cenobamate as Adjunctive Treatment of Focal Seizures in Adults", *Neuropsychiatric Disease and treatment*.

Utilità dei video domestici nella distinzione tra crisi funzionali e crisi epilettiche. Uno studio di coorte italiano

R. Cutellè^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, G. Giussani³, E. Bianchi³, A. Magaudda⁴, A. Labate⁴, A. Laganà⁴, C. Martellino⁵, M. Casazza⁶, G. Didato⁶, V. Chiesa⁷, M. P. Canevini⁷, V. Belcastro⁸, T. Bocci^{9,10}, E. Domina⁸, A. La Neve¹¹, S. Meletti¹², M. Poloni³, E. Salsano¹³, V. Velucci¹⁴, S. Martini¹⁵, V. Bova², A. Mammì¹, A. Pascarella^{1,2}, V. Cianci², E. Ferlazzo^{1,2}, U. Aguglia^{1,2}, G. Erba¹⁶

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

² Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

³ Laboratorio di Disturbi Neurologici, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

⁴ Clinica di Neurofisiopatologia e Disturbi del Movimento, Centro Regionale per l'Epilessia, Università di Messina

⁵ Unità di Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina

⁶ Unità di Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁷ Centro Regionale Epilessie, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

⁸ Unità di Neurologia, Ospedale Maggiore, ASST-Lodi

⁹ Centro "Aldo Ravelli" per le Neurotecnologie e le Terapie Sperimentali per le Malattie Cerebrali, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

¹⁰ Unità di Neurologia Clinica, "Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo", Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

¹¹ DiBraiN, Ospedale Universitario di Bari "A. Moro", Bari

¹² Unità di Neurofisiologia e Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU di Modena

¹³ Unità di Malattie Neurologiche Rare, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

¹⁴ Dipartimento di Biomedicina Traslazionale e Neuroscienze, Università di Bari Aldo Moro, Bari

¹⁵ Unità di Design e Sviluppo Clinico Web, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro Aldo e Cele Daccò, Ranica

¹⁶ Department of Neurology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY 14642, United States

Il gold standard per distinguere le crisi epilettiche (CE) dalle crisi funzionali (CF) è il monitoraggio video-EEG. Tuttavia, spesso, il solo video potrebbe essere sufficiente, portando ad un crescente utilizzo di video registrati in ambito domestico per supportare la diagnosi. Questo studio prospettico multicentrico si propone di valutare l'accuratezza diagnostica dei video home-made rispetto al video-EEG, identificare segni e sintomi chiave delle CF e stabilire se questionari auto-compilati possano migliorare l'accuratezza diagnostica.

Sono stati arruolati tutti i pazienti (età >14 anni) consecutivi valutati in sei Centri italiani per l'Epilessia per eventi parossistici ricorrenti identificati come CF o CE, chiedendo loro di registrare video domestici degli episodi e compilare questionari dedicati. I dati de-identificati sono stati assegnati in modo casuale a coppie di valutatori in cieco, composte da un epilettologo e un neurologo, chiedendo di formulare la diagnosi in due fasi: fase 1, con il solo video domestico; fase 2, con l'ausilio dei questionari.

Sono stati valutati 94 video (48 CE; 45 CF; 1 altro) ottenuti da 36 pazienti, per un totale di 188 valutazioni indipendenti da parte di 16 revisori. L'accuratezza diagnostica complessiva era del 55,3% tra gli epilettologi e del 48,9% tra i neurologi ($p=0,689$), senza differenze significative tra i due gruppi. Essa è risultata significativamente più alta nel sottogruppo CF rispetto al CE sia tra gli epilettologi (71,1% vs 41,7%; $p=0,004$) che tra i neurologi (62,2% vs 37,5%; $p=0,017$). La terminazione brusca era un segno associato alle CE (specificità: 86%); chiusura degli occhi e movimenti irregolari erano segni associati alle CF (specificità: 96%).

È stata dimostrata una moderata accuratezza diagnostica sia tra epilettologi che neurologi, con una maggiore precisione nella diagnosi di CF, e non risultava migliorata dall'aggiunta dei questionari. I video domestici possono pertanto rappresentare uno strumento utile nella diagnosi differenziale di questi disturbi.

Bibliografia

1. Seneviratne U, Reutens D, D'Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: insights from video-EEG monitoring. *Epilepsia*. 2010;51(7):1159-1168.
2. Magaudda A, Laganà A, Calamuneri A, et al. Validation of a novel classification model of psychogenic nonepileptic seizures by video-EEG analysis and a machine learning approach. *Epilepsy Behav*. 2016;60:197-201. *Riferimenti*
3. Magaudda A, Gugliotta SC, Tallarico R, Buccheri T, Alfa R, Laganà A. Identification of three distinct groups of patients with both epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):318-323.

Aggiustamento del regime di farmaci antiepilettici dopo l'inizio della fenfluramina: Lezioni apprese dal programma europeo di accesso precoce in pazienti pediatrici e adulti con sindrome di Dravet

F. Darra⁴, R. Guerrini¹, M. Pringsheim², A. Aledo-Serrano³, A. Gil-Nagel⁵, S.M. Zuberi⁶, L. Möckel⁷, I. Leunikava⁷, Z. Tan⁸, B. Rodriguez Solis⁹, A. Lothe¹⁰, A. Strzelczyk¹¹

¹Clinica Neurologica Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, e Università di Firenze

²Clinica per Neuropediatria e Neuroriabilitazione Centro per l'epilessia pediatrico e per adolescenti Schön Klinik Vogtareuth, Germania, PMU Salisburgo, Austria; Centro per il cuore tedesco, Monaco, Germania;

³Unità di Epilessia, Istituto di Neuroscienze Synaptia, Ospedale Universitario Vithas, Madrid, Spagna;

⁴UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione, Università di Verona, Italia;

⁵Dipartimento di Neurologia, Programma Epilessia, Ospedale Internazionale Ruber, Madrid, Spagna;

⁶Gruppo di ricerca di Neuroscienze pediatriche, Royal Hospital per bambini, Glasgow, UK;

⁷UCB, Monheim am Rhein, Germania;

⁸UCB, Berkshire, UK;

⁹UCB, Madrid, Spagna;

¹⁰UCB, Colombes, Francia;

¹¹Università Goethe di Francoforte, Centro di Epilessia Francoforte sul Meno e Dipartimento di Neurologia, Ospedale Universitario di Francoforte, Francoforte sul Meno, Germania

La fenfluramina (FFA) è approvata negli USA, UE, UK, Israele e Giappone per trattare le crisi legate alla sindrome di Dravet (DS) in pazienti di età ≥ 2 anni¹. Questo studio riporta il dosaggio della fenfluramina e gli aggiustamenti dei farmaci antiepilettici nei pazienti del programma europeo di accesso precoce (EAP) 2018-2020.

Inclusi pazienti con diagnosi di DS in trattamento con FFA. Esclusi pazienti con ipersensibilità alla FFA, cardiopatia valvolare, ipertensione arteriosa polmonare o recente trattamento con inibitori della monoammina ossidasi. Dose massima di fenfluramina: 0,7mg/kg/die (26mg/die se $\geq 37,5$ kg) senza stiripentolo e di 0,4mg/kg/die (17mg/die se $\geq 37,5$ kg) con stiripentolo concomitante.

Le caratteristiche dei pazienti (269) erano: 192 (71,4%) bambini; 77 (28,6%) adulti; 48,3% donne. 41 (15,2%) pazienti si sono ritirati per vari motivi. I bambini e gli adulti hanno riportato rispettivamente: 54,7% e 44,2% stiripentolo concomitante al basale; peso medio $\pm$ SD di 26,0 $\pm$ 12,6kg e 68,5 $\pm$ 22,2kg al basale, 27,8 $\pm$ 13,5kg e 66,8 $\pm$ 17,2kg al follow-up; una dose media $\pm$ SD di fenfluramina di 9,63 $\pm$ 6,07mg/die e 17,52 $\pm$ 5,99mg/die al basale, 12,33 $\pm$ 5,19mg/die e 18,89 $\pm$ 5,15mg/die al follow-up. Il 93% dei pazienti ha subito un adeguamento dei farmaci antiepilettici concomitanti: riduzione della dose (bambini: 56,8%; adulti: 61,7%); interruzione (bambini: 20,8%; adulti: 38,3%); aumento della dose (bambini: 28,8%; adulti: 14,9%).

Nel EAP, i pazienti hanno ricevuto dosi di fenfluramina in linea con le dosi massime raccomandate. Tutti i pazienti adulti ed il 77% dei pazienti pediatrici hanno interrotto o ridotto la dose degli ASM concomitanti. La riduzione della dose e l'interruzione dei farmaci antiepilettici riflettono l'efficacia della fenfluramina.

Bibliografia:

¹UCB. Fintepla 2.2 mg/mL oral solution [summary of product characteristics]. Bruxelles, BE: UCB;2024.

L'efficacia del Cenobamato sulle crisi epilettiche focali: uno studio osservazionale monocentrico

L. Fernando, M. Fernandes, M. Antonucci, F. Cirillo, G. Testone, S. Maio, I. Barbaro, N.B. Mercuri, C. Liguori

Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; UOC Neurologia, Policlinico "Tor Vergata", Roma

Questo studio mira a valutare l'efficacia del cenobamato (CNB), come farmaco anticrisi indicato per l'epilessia focale farmaco-resistente, sul numero e sul tipo delle crisi focali.

20 pazienti con epilessia focale farmaco-resistente hanno iniziato CNB (To) raggiungendo una dose di 200mg/die alla prima visita di controllo a 6 mesi (T1) ed incremento il dosaggio secondo giudizio clinico fino all'osservazione a 12 mesi (T2).

Al To, 4 pazienti presentavano crisi focali a consapevolezza integra (FAS), 11 crisi focali a consapevolezza compromessa (FIAS), e 5 pazienti crisi tonico-cloniche bilaterali (FBTCS). Al T1, 6 pazienti erano liberi da crisi (1FAS,4FIAS,1FBTCS), 6 presentavano una ridotta frequenza delle crisi (1FAS,4FIAS,1FBTCS), 3 cambiavano il tipo di crisi (da FBTCS a FAS/FIAS). 5 aumentavano la dose del CNB (4 a 250mg/die e da 1 a 300mg/die), perché 3 (1FAS,2FIAS) non modificavano la frequenza delle crisi e 2 (1FAS,1FIAS) presentavano più crisi dello stesso tipo richiedendo. Al T2, 16 pazienti erano liberi da crisi (4FAS,9FIAS,3FBTCS), 1 presentava meno episodi dello stesso tipo (1FIAS), 1 presentava più eventi (1FIAS), 1 non subiva cambiamenti e 1 presentava un tipo differente di crisi (da FBTCS a FAS/FIAS).

Questo studio osservazionale mostra l'efficacia del CNB, in particolare al T2, nel trattare le crisi ad insorgenza focale farmaco-resistenti. Tutti i tipi di crisi focali hanno risposto al CNB (82%FIAS, 80%FAS, 60%FBTCS) e in pochi casi le crisi sono cambiate durante il trattamento (principalmente nel caso delle FBTCS diventando FAS/FIAS).

Analisi descrittiva dei pazienti trattati con Perampanel presso il Centro Epilessia dell'AOU di Parma

M. Frapporti, E. Mannini, A. Ballabeni, I. Florindo, L. Zinno

Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Perampanel è un antagonista selettivo, non competitivo, del recettore AMPA per il glutammato, neurotrasmettitore coinvolto nella genesi dell'attività epilettica. È indicato come farmaco add-on nell'epilessia focale farmacoresistente e nell'epilessia generalizzata non controllata da un solo antiepilettico. Riportiamo l'esperienza del Centro Epilessia dell'AOU di Parma.

I dati sono stati ricavati dalle visite ambulatoriali, eseguite a frequenza semestrale o annuale, presso il Centro Epilessia di Parma. Riportiamo un'analisi descrittiva dei pazienti in trattamento con Perampanel e presentiamo l'esperienza nell'utilizzo del farmaco in una paziente in gravidanza.

In totale 36 pazienti sono stati trattati con Perampanel. Di questi, il 69,4% (n=25) presentava un'epilessia focale, il 16,7% (n=6) una forma generalizzata. Le forme focali, nel 56% (n=14), erano legate ad alterazioni strutturali, quali esiti di danno cerebrovascolare (16%), trauma cranico (12%), formazioni neoplastiche (8%), sclerosi temporo-mesiale (16%), atrofia e mal rotazione ippocampale (4%). Il 16,7% del campione totale presentava un quadro di encefalopatia (post-traumatica, ipossica-ischemica, HIV relata, sindrome di Dravet, MELAS).

Nel 19,4% (n=7) è stato introdotto nello stato epilettico.

Perampanel è stato associato a un beneficio in termini di frequenza e durata delle crisi.

Segnaliamo il caso di una paziente gravida con epilessia mioclonica giovanile in cui è stato introdotto il farmaco, con scomparsa totale delle crisi.

Il nostro piccolo campione di pazienti rappresenta un punto di partenza su cui riflettere per un migliore e più precoce utilizzo di Perampanel.

L'ampliamento del campione ci permetterà di raccogliere informazioni più dettagliate sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Variabilità dell'espressione elettro-clinica dell'eterotopia corticale a banda (doppia corteccia)

G. Furciniti¹, F. Deleo², R. Di Giacomo², C. Pastori², G. Battaglia², L. Canafoglia², A. Stabile², F. Doniselli³, V. Cuccarini³, B. Castellotti⁴, C. Gellera⁴, A. Del Sole⁵, M. de Curtis², G. Didato²

¹ Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Neurologia

² SC Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ SC Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ SC Genetica Medica e Neurogenetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁵ Università degli Studi di Milano, Medicina Nucleare, Centro Diagnostico Italiano, Milano

La doppia corteccia è una rara malformazione cerebrale dovuta a difetto di migrazione neuronale e costituisce una possibile causa di epilessia associata a diverso grado di ritardo cognitivo. Può essere sporadica o familiare con trasmissione legata a cromosoma X, pertanto prevalente nel sesso femminile. Si presentano tre casi illustrano la possibile eterogeneità del quadro elettro-clinico associato a tale malformazione.

I tre pazienti sono stati ricoverati presso la nostra unità operativa e nel corso della degenza sono stati eseguiti registrazione video-EEG, RM encefalo con mdc, studio del profilo neuropsicologico e, in due pazienti, pannello genetico per epilessia.

Nei tre pazienti (età di esordio a 10, 17 e 28 anni) sono state registrate crisi di diverso tipo (1: versive; 2: tonico-cloniche e assenze atipiche; 3: crisi paucisintomatiche con arresto comportamentale) con correlato elettrico rispettivamente in sede fronto-temporale bilaterale, generalizzato e temporo-parietale bilaterale. Test neuropsicologici: deficit multidominio in due, normali in uno. Alla RM encefalo rilevata in tutti i casi doppia corteccia ma con differente localizzazione (prevalenza anteriore in due casi, posteriore nel terzo). L'indagine genetica è risultata negativa. È stata riscontrata farmacoresistenza nei 3 pazienti, due dei quali con buona risposta alla stimolazione vagale.

In presenza di doppia corteccia, l'età di esordio, il tipo di crisi, il pattern EEG e la severità del coinvolgimento cognitivo sono molto variabili, con possibile correlazione con l'estensione e la localizzazione della malformazione. La risposta al trattamento è variabile, nel nostro gruppo di pazienti è stata osservata riduzione della frequenza critica con VNS.

Bibliografia

1. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: The clinical and epileptic spectrum in 10 patients; A.Palmni et al. *NEUROLOGY* 1991;41:1656-1662
2. Double Cortex Syndrome: Electroclinical study of three cases. Granata T et al. *Ital. J. Neurol. Sci.* 15:15-23, 1994 *Ital. J. Neurol. Sci.* 15:15-23, 1994 *Neurol. Sci.* 15:15-23, 1994
3. ILAE neuroimaging task force highlight: Subcortical laminar heterotopia; S.Kasper et al. *Epileptic Disorder*, 2024 Apr;26(2):225-232.
4. electroclinical study of three cases, Granata T., Battaglia G., D'Incerti L., Franceschetti S., Zucca C. *, Savoiaro M., Avanzini G., Istituto Neurologico C. Besta, Milano, [stituto E. Medea, Bosisio Parini, Como

Oltre il bisturi: un nuovo scenario nella farmacoresistenza?

E. Lamon^{1,2}, A. Nilo^{1,2}, M. Belluzzo³, G. Pauletto³, L. Verriello³, M. Valente^{1,2}

¹ *Clinica Neurologica, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine*

² *Dipartimento di Medicina (DMED), Università degli Studi di Udine*

³ *Neurologia, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia di Udine*

Il cenobamato è un farmaco antiepilettico orale di terza generazione approvato per il trattamento delle crisi focali con e senza secondaria generalizzazione tonico-clonica negli adulti con epilessia non controllata da almeno due farmaci antiepilettici¹. Uno studio “real-world” su pazienti adulti trattati con cenobamato, ha dimostrato l’efficacia del farmaco nel ridurre le crisi anche in caso di soggetti che, nonostante una precedente chirurgia dell’epilessia, non erano del tutto liberi da crisi². L’obiettivo della presente case-series è valutare l’efficacia e la tollerabilità di cenobamato in pazienti affetti da epilessia farmacoresistente non controllata dalla chirurgia.

È stata effettuata una raccolta dati retrospettiva dei pazienti in trattamento con cenobamato, basata sulla documentazione clinica.

Abbiamo identificato quattro pazienti in trattamento con cenobamato e precedentemente sottoposti a chirurgia dell’epilessia (2 lesionectomie e 2 corticectomie), in follow-up da almeno un anno. Tutti i pazienti hanno raggiunto il dosaggio di 200 mg e si sono dimostrati responder in termini sia di frequenza, sia di gravità delle crisi. Nessuno ha presentato eventi avversi tali da sospendere il trattamento. Infine, è stato possibile ridurre il carico farmacologico dei concomitanti farmaci anti-crisi.

La nostra case-series evidenzia il ruolo terapeutico del cenobamato nei pazienti con epilessia farmacoresistente, nonostante pregressa chirurgia dell’epilessia e supporta il razionale per ulteriori studi su popolazioni più ampie.

Bibliografia

1. *EMA Ontozry (cenobamate) An overview of Ontozry and why it is authorised in the EU, Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ontozry-epar-medicine-overview_en.pdf*
2. *Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, et al. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A “real-world” retrospective study. Epilepsia. 2023;64(5):1225-1235. doi:10.1111/epi.17549*

Cenobamato come terapia aggiuntiva in persone con epilessia focale farmaco-resistente: studio monocentrico retrospettivo di 12 mesi

G. d'Orsi², A. Liantonio¹, M. Robustella², M.T. Di Claudio², N. Locatelli², F. Cutropia¹, G. Dinoi¹, G. Miscio³, R. Barbano³, G. Favuzzi³, M. Carella⁴, C.D. Altomare¹, P. Imbrici¹, N. Amoroso¹

¹Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

²Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

³UOC Medicina Trasfusionale e Laboratorio Analisi, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

⁴UOC Genetica Medica, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Abbiamo analizzato l'efficacia, la sicurezza e la retention rate di cenobamato (CNB) come trattamento add-on in una coorte di persone con epilessia farmaco-resistente, con l'obiettivo di identificare fattori predittivi di outcomes.

Studio monocentrico, retrospettivo, di persone con epilessia farmaco-resistente in terapia con CNB in add-on seguiti per 12 mesi. Mediante un approccio combinato di statistica classica e metodi di machine learning, sono state analizzate alla baseline e al follow-up (3, 6, 9, 12 mesi) le caratteristiche cliniche e di outcomes quali frequenza delle crisi epilettiche e mantenimento degli outcomes, eventi avversi al trattamento, modifica delle terapie anti-crisi concomitanti.

91 persone (40 M/ 51F), età media 39 anni. L'età media di esordio di epilessia è 13 anni. Prima della terapia con CNB, la media del numero di farmaci assunti era pari a 7 (con un intervallo pari a 1-21). Il CNB è stato somministrato alle dosi di 12.5-400mg/die, con una dose media pari a 108mg/die e 193mg/die, a 2 e 12 mesi rispettivamente. A 12 mesi, è stata osservata una lieve riduzione del numero di farmaci anticrisi concomitanti. Nei primi 2-3 mesi di trattamento, si è registrata una parziale riduzione del numero delle crisi, seguita da un ripristino a 6 e 12 mesi. I più comuni eventi avversi sono stati sonnolenza, vertigini, instabilità. Considerata la complessità delle caratteristiche cliniche e la coorte di pazienti con lunga storia di epilessia farmaco-resistente, l'applicazione di un approccio di machine learning permetterà di approfondire il profilo beneficio-rischio di CNB in real world.

Cenobamato e farmacogenetica nella personalizzazione della terapia anti-crisi: studio preliminare

N. Locatelli¹, G. Miscio², M. Robustella¹, M.T. Di Claudio¹, A. Liantonio³, P. Imbrici³, G. Dinoi³, C.D. Altomare³, F. Barbano², G. Favuzzi², G. Di Maggio¹, U. Costantino¹, M. Carella⁴, G. d'Orsi¹

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

²UOC Medicina Trasfusionale e Laboratorio Analisi, Fondazione IRCCS - Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

³Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

⁴UOC di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

La farmacogenetica studia le variazioni di sequenza del DNA che influenzano la risposta individuale ai farmaci. Presentiamo uno studio preliminare sull'utilizzo della farmacogenetica in una coorte di persone con epilessia focale farmaco-resistente in terapia con cenobamato (CNB).

Su 91 persone con epilessia focale farmaco-resistente in terapia con CNB presso il nostro centro epilessia e con un follow-up di 12 mesi, abbiamo sottoposto un sottogruppo di 20 persone ad un pannello NGS con geni coinvolti nel metabolismo del CNB.

20 persone (12 M/8 F), età media 40,6 anni. Età media di esordio dell'epilessia: 18,83 anni. Media di farmaci anti-crisi prima del CNB: 6,66. Posologia media di CNB a 12 mesi: 186 mg/die. Nel 50% dei casi, si è osservato una risposta terapeutica > 50% con assenza di mutazioni patogeniche; il 25% dei casi ha mostrato una risposta terapeutica < 25% in assenza di evidenti varianti patogeniche sul fenotipo clinico. Invece, il 15% dei casi ha mostrato un fallimento terapeutico, con aumento di espressione di geni coinvolti nel metabolismo del CNB, mentre il restante 10% ha mostrato eventi avversi, con conseguente sospensione della terapia e in presenza di varianti sospette a livello patogenico.

Dati preliminari suggeriscono l'utilità di un approccio multidisciplinare che tenga conto dell'analisi dei geni coinvolti nel metabolismo del CNB, soprattutto nelle persone che non beneficiano della terapia o che, pur ottenendo un beneficio terapeutico, mostrano eventi avversi.

Epilessia frontale in sospetta DCF farmacoresistente: efficacia del cenobamato in attesa della chirurgia

G. Monti¹, S. Amidei¹, M. Costa¹, M. Devetak¹, G. Sallemi¹, A.M. Simone¹, L. Vaghi¹, C. Vincenzi¹, M. Santangelo¹

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

Più di un terzo dei pazienti con epilessia di nuova diagnosi presenta crisi nonostante trattamento con due o più farmaci anticrisi (ASM). La probabilità di libertà da crisi diminuisce con ogni ASM aggiunto¹. La possibilità di chirurgia dell'epilessia deve essere valutata in tutti i pazienti con crisi focali, anche prima della farmacoresistenza. Tuttavia, la percentuale di pazienti farmacoresistenti resta alta nonostante le varie opzioni terapeutiche. Il cenobamato è un ASM approvato come add-on nelle epilessie focali dell'adulto con duplice meccanismo d'azione: inibizione della corrente persistente di Na⁺ e modulazione allosterica positiva delle correnti toniche mediate dal recettore GABA-A. Diversi studi ne evidenziano i vantaggi nei casi farmacoresistenti e prechirurgici^{2,3,4}. Presento il caso di un ragazzo ventiseienne con esordio delle crisi a 17, farmacoresistente nonostante la politerapia (valproato, levetiracetam, lacosamide). Crisi non preavvertite, semeiologia versiva associata a vocalizzi e sorriso, automatismi gestuali mano dx. Frequenza plurisettimanale sia in veglia che in sonno. EEG intercritico: anomalie lento-puntute fronto-temporali destre. EEG critico: semeiologia abituale, associata ad attività theta-delta puntuta ritmica e reclutante nelle derivazioni fronto-temporali destre con diffusione frontale sinistra seguita da PO lenta a 1 Hz pseudogeneralizzate > fronto-centro-temporali dx. RMN 3T e PET cerebrale ponevano il sospetto di piccola displasia corticale focale frontale mesiale dx. In attesa di SEEG inserito Cenobamato fino a 200 mg die, sospeso Levetiracetam (comorbidità depressiva). Da giugno 2024 scomparse le crisi in veglia, occasionali crisi in sonno (1/mese o meno), ottima tollerabilità.

In considerazione dei tempi di attesa prolungati che necessariamente trascorrono tra l'inizio dell'iter prechirurgico e l'effettivo intervento (soprattutto se prevista SEEG), il cenobamato può diventare un'opportunità terapeutica per ridurre le crisi, migliorare la qualità della vita, e nei pazienti con basse probabilità chirurgiche evitare potenziali failure.

Bibliografia

1. Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D., Kwan, P., 2018. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30- year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 75 (3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.
2. Adjunctive cenobamate in highly active and ultra- refractory focal epilepsy: A “real- world” retrospective study Javier Peña- Ceballos¹ Patrick B. Moloney^{1,2,3} Tudor Munteanu¹ Michael Doyle^{1,2,3} Niamh Colleran¹ Brenda Liggan¹ Annette Breen¹ Sinead Murphy¹ Hany El- Naggari¹ Peter Widdess- Walsh¹ Norman Delanty^{1,2,3}.
3. *Epilepsia.* 2023;64:1225–1235.
4. Presurgical Use of Cenobamate for Adult and Pediatric Patients Referred for Epilepsy Surgery: Expert Panel Recommendations Kenneth D. Laxer · Christopher J. Elder · Giancarlo Di Gennaro · Louis Ferrari · Gregory L. Krauss · Jacob Pellinen · William E. Rosenfeld · Vicente Villanueva
5. *Neurol Ther* (2024) 13:1337–1348
6. Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures in patients with previous epilepsy-related surgery: Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study Bassel Abou-Khalil a Michael R. Sperling a , * e , Sami Aboumatar b , Pavel Klein , William E. Rosenfeld
7. *Epilepsy Research* 184 (2022) 106952

Sodio bloccanti: gli effetti della Lacosamide e del Cenobamato sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV) in pazienti con epilessia farmaco-resistente

P. Quintieri^{1,2}, F. Dono^{1,2}, G. Evangelista^{1,2}, C. Corniello^{1,2}, D. Liviello^{1,2}, S. Cipollone^{1,2}, S. De Angelis^{1,2}, F. Anzellotti^{1,2}, S. Sensi^{1,2}

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, "Università G- D'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti*

² *Centro Epilessie, Istituto di Neurologia, Ospedale Universitario "SS Annunziata", Università di Chieti-Pescara, Chieti*

L'epilessia resistente ai farmaci (DRE) è nota per avere un impatto sul controllo cardioautonomico, principalmente valutato in termini di variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Oltre all'epilessia, si ritiene che i bloccanti dei canali del sodio svolgano un ruolo simile nell'alterare l'equilibrio dell'HRV.

Abbiamo confrontato due gruppi di pazienti con epilessia farmaco-resistente (gruppo Lacosamide (LCS) e gruppo Cenobamato (CNB)), ciascuno composto da 20 soggetti, comparabili per sesso, età e frequenza delle crisi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a registrazioni EEG ed ECG prima e dopo l'introduzione di CNB o LCS come terapie aggiuntive (tempo mediano dell'EEG dall'inizio della nuova terapia: 6 mesi). Sono stati implementati modelli misti lineari (LMM) per determinare la differenza in termini di cambiamento nell'HRV tra le popolazioni sopra menzionate.

Al basale non sono state rilevate differenze tra il gruppo CNB e il gruppo LCS secondo i parametri HRV nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza. Al follow-up, è stato osservato un effetto moltiplicativo per l'interazione tra trattamento e tempo nel gruppo CNB per MeanRR ($p=0.03$), pNN50 ($p=0.50$), LF n.u. ($p=0.02$), HF n.u. ($p=0.02$) e LF/HF ($p<0.01$), ApEN ($p=0.02$).

In quanto al controllo cardioautonomico e all'HRV, non ci sono dati riguardo alla tollerabilità dei nuovi bloccanti dei canali del sodio. Come emerso dalle coorti studiate, il Cenobamato sembra distinguersi rispetto ad altri farmaci sodio-bloccanti, sulla base del fatto che la sua mancanza di effetti sulla HRV gli conferisce un profilo di tollerabilità superiore alla Lacosamide.

Progetto prima crisi a Modena: caratteristiche degli adolescenti e degli adulti osservati nell'anno 2023

L. Taruffi^{1,2}, G. Giovannini¹, G. Leonardi², V. Andri³, D. Grisanti³, N. Orlandi^{1,2}, M. Pugnaghi², M. Burani^{1,2}, M. Malerba¹, G. Bandiera³, S. Meletti^{1,2}

¹ *Unità di Neurofisiologica Clinica e Centro Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Civile, Baggiovara, AOU Modena*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia*

³ *Dipartimento di Emergenza Urgenza, Ospedale Emergency Department, Ospedale Civile Baggiovara, AOU Modena*

Una gestione appropriata della prima crisi epilettica nel dipartimento di emergenza urgenza (DEU) è emersa quale fattore importante per gli esiti a breve e lungo termine^{1,2}.

Valutazione dell'appropriatezza gestionale dei pazienti ammessi al DEU dell'OCB di Modena per prima crisi epilettica (First Seizure Event, FSE).

Metodi: inclusi i pazienti (> 14 anni) osservati 2023. Sono stati raccolti i dati demografici, le caratteristiche delle crisi, il percorso diagnostico, le complicanze ed i trattamenti.

Risultati: inclusi 150 pazienti (91F; età media 55 anni). Le crisi non provocate sono state 121 (81%). Le crisi motorie hanno rappresentato il 75% dei FSE. Un cluster di crisi (> 2 crisi nelle 24 ore) è stato osservato nel 20% ed uno Stato Epilettico nell'11% dei casi. Complicanze traumatiche sono avvenute nel 9% dei casi. 27 pazienti (18%) hanno presentato recidive entro 24 ore. Terapia pre-ospedaliera è stata utilizzata nel 17% dei FSE. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una TC encefalo, il 97% ad un EEG ed il 94% ad una consulenza neurologica in urgenza. Il 46% dei pazienti è stato ricoverato. In 70 pazienti (58% dei 121 FSE non provocati) il percorso diagnostico ha consentito di porre subito diagnosi di epilessia.

Conclusioni: questi risultati sottolineano la complessità degli scenari clinici dei FSE, che meritano quindi un percorso diagnostico e terapeutico dedicato. I FSE sono spesso più di una "prima crisi", con un'alta incidenza di Cluster/Stato Epilettico oltre che di complicanze, necessità di trattamenti in acuto e richiesta di ricovero.

Bibliografia

1. De Stefano P, et al. Added value of advanced workup after the first seizure: A 7-year cohort study. *Epilepsia*. 2023;00:1–11.
2. Ménétré E, et al. Antiseizure medication ≤48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy. *Eur J Neurol*. 2024;31:e16107.

Applicabilità dei Criteri ILAE per la diagnosi di Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) nella popolazione Adulta: Uno Studio Osservazionale Retrospektivo

V. Tontini¹, C. Stipa¹, F. Simonetti¹, G. Bruschi², L. Licchetta¹, R. Esposto¹, L. Muccioli^{1,2}, B. Mostacci¹, L. Di Vito¹, L. Ferri¹, L. Vignatelli¹, F. Bisulli^{1,2}

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, membro a pieno titolo della Rete di Riferimento Europea per le Epilessie Rare e Complesse (EpiCARE), Bologna

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna

La International League Against Epilepsy (ILAE) ha definito i criteri diagnostici per la sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) per guidare diagnosi, gestione e ricerca¹. Tuttavia, potrebbero escludere fino al 52-62% dei pazienti con diagnosi pregressa, limitandone l'applicabilità^{2, 3}. Questo studio valuta l'applicabilità dei criteri nei pazienti adulti precedentemente diagnosticati LGS, sulla base dei dati disponibili al momento della valutazione.

Revisione retrospettiva di pazienti ≥ 18 anni con diagnosi pregressa di LGS seguiti presso il Centro per l'Epilessia dell'Adulto del nostro Istituto (1974–2024). I pazienti sono stati riclassificati in tre categorie: (i) criteri elettro-clinici completi, (ii) criteri clinici, senza criteri EEG completi, e (iii) criteri neurofisiologici, senza criteri clinici completi.

Tra i 97 pazienti (M/F: 58/39, età $40,1 \pm 14,6$ anni), 15 (15,5%) soddisfacevano i criteri ILAE completi, 47 (48,5%) solo quelli clinici, 4 (4,1%) solo EEG, 19 (19,6%) nessuno e 12 (14,8%) aveva dati insufficienti. Il criterio meno rispettato era il pattern EEG (23,5%), mentre i più frequenti erano l'esordio prima dei 18 anni (89,7%) e l'outcome a lungo termine (95,9%). Le crisi toniche mancavano nel 26,8% e gli EEG in sonno nel 65,3%.

Fino all'84,5% dei pazienti adulti precedentemente diagnosticati con LGS non soddisfano i criteri ILAE, probabilmente a causa di fattori multipli (limiti delle revisioni retrospettive in adulti con fenotipi in evoluzione, tendenza storica a classificare come LGS molte forme di encefalopatie, mancanza di registrazioni EEG del sonno e di una documentazione clinica dettagliata necessaria per identificare caratteristiche chiave). Criteri diagnostici più flessibili potrebbero facilitarne l'applicabilità in questa popolazione complessa.

Bibliografia

1. Specchio, Nicola et al. "International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions." *Epilepsia* vol. 63,6 (2022): 1398-1442. doi:10.1111/epi.17241
2. Asadi-Pooya, Ali A. "The new International League Against Epilepsy (ILAE) definition of Lennox-Gastaut syndrome: Practical implications and limitations." *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* vol. 115 (2023): 43-46. doi:10.1016/j.jocn.2023.07.014
- Nightscales, Russell et al. "Applying the ILAE diagnostic criteria for Lennox-Gastaut syndrome in the real-world setting: A multicenter retrospective cohort study." *Epilepsia open* vol. 9,2 (2024): 602-612. doi:10.1002/epi4.12

Efficacia del cenobamato nei pazienti con epilessia focale farmacoresistente: l'esperienza del Centro Epilessia di Modena

A.E. Vaudano^{1,2}, S. Scolastico¹, M. Pugnaghi², G. Giovannini², N. Orlandi¹, L. Madrassi¹, L. Taruffi¹, M. Burani¹, S. Meletti^{1,2}

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

² Struttura Semplice Dipartimentale di Neurofisiologia Clinica

Il cenobamato è uno dei farmaci più recenti disponibili per il trattamento dell'epilessia focale farmacoresistente, indicato come terapia in add-on. I dati presenti in letteratura suggeriscono che la dose target ottimale per ottenere il massimo beneficio in termini di riduzione della frequenza delle crisi è di 200 mg/die¹²³. Questo studio valuta l'efficacia del cenobamato alla dose target in una coorte di pazienti adulti con epilessia focale farmacoresistente trattati presso il Centro Epilessia di Modena.

Sono stati inclusi 20 pazienti adulti affetti da epilessia focale farmacoresistente, trattati con cenobamato alla dose target di 200 mg/die e seguiti con un follow-up clinico di almeno sei mesi. Gli outcome primari considerati sono la riduzione delle crisi ($\geq 50\%$ e $\geq 75\%$) e il raggiungimento della seizure freedom. Gli outcome secondari includono la riduzione dell'intensità e della durata delle crisi e la retention rate.

Dei 20 pazienti reclutati, 15 (75%) hanno mostrato una riduzione della frequenza delle crisi $\geq 50\%$, di cui 8 (40%) hanno avuto una riduzione superiore al 75%, e 4 (20%) sono diventati seizure-free. Per quanto riguarda gli outcome secondari, il 100% dei pazienti ha riportato una riduzione dell'intensità e della durata delle crisi, sebbene non tutti abbiano ottenuto una riduzione significativa della frequenza critica. La retention rate è risultata del 100%.

I risultati del nostro studio confermano l'efficacia del cenobamato nel migliorare non solo la frequenza delle crisi, ma anche la loro intensità e durata nei pazienti con epilessia focale farmacoresistente. Un follow-up a lungo termine è necessario per confermare il mantenimento dei benefici nel tempo.

Bibliografia

1. Kwan, P., et al. (2020). Efficacy and safety of cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: A randomized trial. *Lancet Neurology*, 19(9), 767-777. *Riferimenti*
 2. Bromfield, E. B., et al. (2020). Cenobamate for focal-onset seizures in adults: A systematic review. *Epilepsia*, 61(6), 1262-1271
- French, J. A., et al. (2021). Efficacy of cenobamate in focal-onset seizures: Long-term follow-up of randomized trial participants. *Epilepsia*, 62(3), 560-569

Poster

EPILESSIA E MALATTIE METABOLICHE

Oltre la miopatia: il primo caso di encefalomiopatia mitocondriale con crisi focali migranti da deficit di timidina chinasi 2

L. Bergonzini^{1,2}, S. Carli², S. Pelle², I. Pettenuzzo^{1,2}, S. Bonetti¹, E. Santi², C. Visconti², M. Maffei³, M. Sheremet⁴, E. Lamantea⁵, A. Marsala⁵, O. Klub⁴, V. Gentile², D.M. Cordelli^{1,2}, C. Garone^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Membro dell'ERN EpiCare, Bologna

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma di neuroradiologia con tecniche ad elevata complessità

⁴ Pediatric Department, Western Ukrainian Specialized Children's Medical Center, Lviv, Ukraine

⁵ Unit of Medical Genetics and Neurogenetics, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Il deficit enzimatico di Timidina chinasi 2 (Tk2d) è una malattia mitocondriale ad ereditarietà autosomica recessiva causata da varianti bi-alleleliche nel gene nucleare TK2. Si presenta con una miopatia a esordio infantile o adulto. Nel 25% dei casi infantili può coinvolgere il sistema nervoso centrale e crisi epilettiche sono riportate in casi isolati. La malattia è trattabile con supplementazione di desossinucleosidi (dC/dT) se diagnosticata precocemente.

Riportiamo il primo caso di encefalomiopatia infantile di TK2d con crisi epilettiche focali migranti caratterizzato evolutivamente.

A 3 mesi, il probando ha presentato un esordio di ipotonia, regressione motoria e insufficienza respiratoria. Era presente una familiarità per lo stesso quadro clinico in un fratello deceduto. L'analisi dell'esoma in trio ha identificato due nuove varianti eterozigoti bialleliche in TK2 (c.182G>A, p.Ser61Asn; c.704T>C, p.Ile235Thr), la cui patogenicità è stata confermata da studi in vitro. A 8 mesi, il paziente ha presentato crisi epilettiche focali, con sfumate manifestazioni motorie (clonie) ed evidenza clinica di migrazione. Il monitoraggio video-EEG ha confermato la presenza di crisi focali migranti. La risonanza magnetica cerebrale ha mostrato atrofia progressiva e lesioni sottocorticali bilaterali con picco di lattato, in assenza di lesioni strutturali causative dell'epilessia. La terapia con dC/dT ha prolungato la sopravvivenza e stabilizzato la malattia muscolare, ma l'epilessia ha avuto esito catastrofico.

Il nostro report suggerisce Tk2d nella diagnosi differenziale delle encefalopatie epilettiche metaboliche con crisi focali migranti e sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce prima dell'irreversibilità del quadro per il trattamento con desossinucleosidi.

Bibliografia

1. Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet.* 2018;55(8):515-521. doi:10.1136/jmedgenet-2017-105012
2. Lopez-Gomez C, Levy RJ, Sanchez-Quintero MJ, et al. Deoxycytidine and deoxythymidine treatment for thymidine kinase 2 deficiency. *Ann Neurol.* 2017;81(5): 641-652. doi:10.1002/ana.24922
3. Knierim E, Seelow D, Gill E, von Moers A, Schuelke M. Clinical application of whole exome sequencing reveals a novel compound heterozygous TK2-mutation in two brothers with rapidly progressive combined muscle-brain atrophy, axonal neuropathy, and status epilepticus. *Mitochondrion.* 2015;20:1-6. doi:10.1016/j.mito.2014.10.007

Eating Epilepsy in un paziente con mutazione del gene ADSL

F. Maccarelli¹, C. Cinnirella¹, P. Accorsi², B. Belmessieri¹, E.M. Fazzi^{1,3}, J. Galli^{1,3}, G. Milito², L. Giordano²

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

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

³ASST Spedali Civili di Brescia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Il gene ADSL è localizzato sul cromosoma 22, codifica per un enzima coinvolto nel metabolismo delle purine. Varianti di ADSL determinano un deficit di adenilsuccinato-liasi che correla con fenotipi eterogenei, caratterizzati da epilessia farmacoresistente, ritardo psicomotorio, tratti autistici, ipotonia assiale, segni piramidali ed extrapiramidali. In un numero consistente dei pazienti affetti sono state riscontrate malformazioni corticali¹.

La eating epilepsy è un'epilessia rara caratterizzata da crisi riflesse indotte dall'alimentazione (focali o generalizzate), tali crisi possono presentarsi unitamente a crisi spontanee in alcune sindromi epilettiche. Dal punto di vista eziologico sono frequentemente associate alla presenza di malformazioni dello sviluppo corticale, ma sono state descritte varianti geniche potenzialmente coinvolte nell'eziopatogenesi (come varianti di SYNGAP1 e di MECP2)^{2,3}.

Presentiamo il caso di un paziente con quadro clinico caratterizzato da ritardo psicomotorio, ritardo del linguaggio, dismorfismi e marcia atassica. A 9 anni crisi focali indotte dall'alimentazione (unico tipo di crisi presentate e registrate all'EEG).

Cariotipo, CGH-array, NGS-epilessia: normali. NGS-disabilità intellettiva: riscontro di varianti in eterozigosi negli esoni 2 e 9 del gene ADSL (rispettivamente potenzialmente patogenetica e VUS). RM encefalo: non malformazioni corticali.

Avviata terapia con Acido Valproico senza beneficio, sostituito con Carbamazepina con controllo critico completo.

In adolescenza per disturbo del comportamento, avviata terapia con Clonazepam e Aloperidolo con beneficio. Questo caso clinico amplia le conoscenze delle crisi indotte dall'alimentazione e rappresenta il primo caso con mutazione di ADSL e crisi riflesse indotte dall'alimentazione.

Inoltre, il riscontro della variante genica descritta e l'assenza di malformazioni corticali farebbe supporre un ruolo potenzialmente patogenetico di tale variante.

Bibliografia

1. Cutillo G et al. *Electroclinical features and phenotypic differences in adenylosuccinate lyase deficiency: Long-term follow-up of seven patients from four families and appraisal of the literature.* *Epilepsia Open.* 2024 Feb;9(1):106-121. doi: 10.1002/epi4.12837. Epub 2023 Nov 27. PMID: 37842880; PMCID: PMC10839293.
2. Girges C et al. *Seizures triggered by eating - A rare form of reflex epilepsy: A systematic review.* *Seizure.* 2020 Dec;83:21-31. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.013. Epub 2020 Sep 23. PMID: 33080481.
3. Vercellino F et al. *Symptomatic eating epilepsy: two novel pediatric patients and review of literature.* *Ital J Pediatr.* 2021 Jun 12;47(1):137. doi: 10.1186/s13052-021-01051-2. PMID: 34118959; PMCID: PMC8199818.

Encefalopatia progressiva associata alla mutazione m.3243A > G/MT-TL1: evidenze neurofisiologiche da un'analisi EEG quantitativa

A. Scarabello¹, F. Mason², L. Ferri^{1,3}, F. Baccari⁴, A. Maresca⁵, C. La Morgia^{1,5}, L. M. B. Belotti⁴, L. Licchetta³, F. Bisulli^{1,3*}, V. Carelli^{1,5}, L. Di Vito³

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

² Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Padova

³ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Epilessia (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

⁴ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UO di Epidemiologia e Statistica, Bologna

⁵ IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche di Bologna, Programma di Neurogenetica

La mutazione m.3243A>G/MT-TL1 è associata ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dalla sindrome MELAS (encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica ed episodi stroke-like) a fenotipi incompleti senza episodi stroke-like (SLE), definiti complessivamente come sindrome dello spettro MELAS (MSS) [1,2]. Obiettivo dello studio è analizzare sistematicamente le modificazioni EEG nel tempo nei portatori della mutazione, valutando sia le anomalie parossistiche sia l'attività di fondo.

Abbiamo incluso adulti portatori della mutazione m.3243A>G/MT-TL1 con almeno due EEG nel follow-up (T1, T2 ± T3). Per ciascun EEG abbiamo ottenuto: 1) rapporto di energia delta-theta/alpha (ER), 2) dimensione frattale di Higuchi (HD), 3) anomalie parossistiche (AR), quantificate da due neurofisiologi esperti. ER e HD sono stati calcolati sia a livello globale sia sulle regioni temporo-parieto-occipitali (posteriori). L'utilizzo di un modello lineare a effetti misti ha permesso di considerare l'effetto delle fasi subacute degli SLE come variabile tempo-dipendente.

Abbiamo reclutato 16 pazienti (9 donne), con una durata media di follow-up di 4 (T2-T1, n=8) e 7 anni (T3-T1, n=8). Abbiamo evidenziato un aumento progressivo nel tempo di ER sulle regioni posteriori (p=0.01). Nelle fasi subacute degli SLE sono emersi valori più elevati di ER (p<0.001), una riduzione di HD (p<0.043) ed un incremento di AR (p=0.1).

Nella nostra popolazione, le metriche EEG quantitative indicano un rallentamento progressivo dell'attività posteriore anche nei portatori della mutazione senza episodi SLE. Le conseguenze precoci dello SLE includono un rallentamento dell'attività di fondo, una riduzione di complessità degli stati cerebrali ed un'esacerbazione delle anomalie parossistiche.

Bibliografia

1. Blum, S., T. Robertson, S. Klingberg, R. D. Henderson, and P. McCombe. 2011. "Atypical Clinical Presentations of the A3243G Mutation, Usually Associated with MELAS." *Internal Medicine Journal* 41 (2): 199–202. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02379.x>.
2. Nesbitt, Victoria, Robert D. S. Pitceathly, Doug M. Turnbull, Robert W. Taylor, Mary G. Sweeney, Ese E. Mudanohwo, et al. 2013. "The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: Clinical Phenotypes Associated with the m.3243A>G Mutation—Implications for Diagnosis and Management." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 84 (8): 936–38. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303528>.

Poster

EPILETTOLOGIA IN ETÁ ADULTA E ANZIANA

L'asse microbiota-intestino-cervello: studio sull'utilizzo di probiotici nell'epilessia farmacoresistente

M. Antonucci¹, M. Fernandes¹, G. Testone¹, N.B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

¹ *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli studi di Roma Tor Vergata*

² *UOC Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Studi recenti suggeriscono un legame tra disbiosi intestinale ed epilessia, con interventi probiotici che mostrano benefici sia sulle crisi epilettiche che sulla qualità di vita¹. Questo studio valuta l'effetto di alfalattoalbumina e butirrato sulla frequenza delle crisi epilettiche e sulla qualità della vita nell'epilessia farmacoresistente.

Sono stati inclusi 16 persone con epilessia farmacoresistente che hanno iniziato alfalattoalbumina 1000 mg e butirrato di sodio 625 mg per bustina/die per 3 mesi e sono state osservate per comprendere eventuali modificazioni dei parametri epilettologici. Tutte sono state sottoposte ad una batteria di questionari: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory-II (BDI II), Quality of life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) per misurare qualità del sonno, sonnolenza diurna, sintomi ansioso-depressivi la qualità della vita.

Dall'analisi statistica è risultato un trend migliorativo nella qualità di vita (impatto sociale e paura delle crisi) e in alcune variabili sul sonno in particolare sull'efficienza di sonno. Nella descrizione del campione riportiamo l'effetto benefico presentato da A., ragazzo di 19 anni, e A., donna di 42 anni, liberi da crisi al follow-up. Entrambi hanno mostrato un miglioramento al QOLIE-31, uno sull'impatto sociale e l'altra sulla riduzione della paura delle crisi.

I risultati preliminari indicano che la prescrizione di alfalattoalbumina/butirrato in aggiunta alla terapia anticrisi possa migliorare la condizione clinica delle persone con epilessia farmacoresistente. I miglioramenti, benchè non significativi per la necessità di ampliare il campione in esame, hanno riguardato in particolare la qualità della vita.

Bibliografia

1. Yue, Qiang, et al. «The Microbiota–Gut–Brain Axis and Epilepsy». *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 42, n. 2, marzo 2022, pagg. 439–53. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s10571-021-011302>.

Encefalite limbica da anticorpi anti-CASPR2 in corso di anisakiasi

R. De Simone¹, D. Lavorato¹, V. Valli Fiore¹, M. Fanella¹

¹ Dipartimento di Neurologia, Polo Ospedaliero di Frosinone

L'encefalite limbica è una malattia autoimmune di recente codifica, caratterizzata da un esordio subacuto di crisi epilettiche, disturbi cognitivi e psichiatrici. Distinguiamo forme paraneoplastiche e non. In termini patogenetici gli anticorpi associati a tale condizione si dividono in anticorpi contro antigeni di superficie neuronale e proteine intracellulari. Vi presentiamo un caso peculiare di encefalite limbica da anticorpi anti-CASPR2 in corso di anisakiasi.

Paziente di 56 anni, iperteso, ricoverato per crisi epilettica e stato confusionale. Durante la degenza comparsa di angioedemi pluridistrettuali (viso, mani, lingua). Agli esami ematici rialzo delle IgE e sensibilizzazione ad Anisakis simplex. Riscontro alla RMN encefalo di iperintensità T2/FLAIR in sede temporo-mesiale bilaterale, meglio evidente a sinistra. EEG caratterizzato da anomalie epilettiche localizzate in sede temporale bilaterale, asincrone. Eseguita rachicentesi con riscontro di positività degli Ab anti CASPR2. Accertamenti strumentali (TC/PET total body, ecografia testicolare e tiroidea) negativi per lesioni tumorali. Eseguito ciclo di metilprednisolone (1 grammo per 5 giorni) con successiva risoluzione del quadro neuroradiologico.

L'encefalite limbica è un'entità nosologica rara. Esistono forme sieropositive e sieronegative. La possibile natura paraneoplastica ne impone un follow up clinico-radiologico a lungo termine. L'incidenza dei tumori nei pazienti con anticorpi anti-CASPR2 varia dallo 0% al 32% e il tumore più frequentemente associato è il timoma. Il nostro paziente rappresenta il primo caso di encefalite autoimmune da anticorpi anti-CASPR2 in corso di Anisakiasi.

Bibliografia

1. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. A. van Sonderen, M.W.J. Schreurs, P.W. Wirtz, P.A.E. Sillevs Smitt, M.J. Titulaer. *Autoimmun Rev.* 2016 Oct;15(10):970-4
2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404
3. Clinical Character of CASPR2 Autoimmune Encephalitis: A Multiple Center Retrospective Study. Qin X, Yang H, Zhu F, Wang Q, Shan W. *Front Immunol.* 2021 May 13;12:652864.

Differenze di sesso nell'efficacia dei farmaci anticrisi in adulti con epilessia: una revisione sistematica

L. Giuliano¹, E. Zambrelli², V. Durante³, G. Battaglia⁴, B. Nucera⁵, V. Mastrangelo⁶, I. Pappalardo⁷, F. Ranzato⁸, E. Cerulli Irelli⁹, B. Mostacci¹⁰ a nome della Commissione Epilessia e Genere della LICE

¹Neurology Clinic, University Hospital G. Rodolico San Marco, Catania

²Epilepsy Center, Sleep Medicine Center, Childhood and Adolescence Neuropsychiatry Unit, ASST Santi Paolo e Carlo, San Paolo Hospital, Milan

³Neurology Unit, "A. Perrino" Hospital, Brindisi

⁴Epilepsy Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan

⁵Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano-Meran

⁶Neurology Unit, Infermi Hospital, AUSL Romagna, Rimini

⁷Division of Clinical Neurophysiology and Epilepsy Centre, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa

⁸Regional Adult Epilepsy Center, Neurology Unit, San Bortolo Hospital, Vicenza

⁹Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome

¹⁰IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of the ERN EpiCARE, Bologna

Abbiamo effettuato una revisione sistematica sulle differenze di sesso nell'efficacia dei farmaci anticrisi (FAC) in persone adulte con epilessia.

È stata effettuata una ricerca bibliografica su PubMed e sono stati inclusi tutti gli articoli scritti in inglese, italiano, spagnolo o francese che valutassero l'efficacia dei FAC nelle persone con epilessia di età superiore ai 18 anni, con riferimento ai due sessi. Sono stati inclusi tutti i risultati fino a settembre 2022. Sono state utilizzate le scale Newcastle-Ottawa e Jadad per valutare la qualità degli studi.

dei 1778 studi identificati ne sono stati inclusi 69. Tra questi, 14 studi hanno trovato differenze di sesso in termini di efficacia dei FAC. È stata riscontrata una complessiva migliore risposta ai farmaci nel sesso maschile con più elevate percentuali di riduzione delle crisi o di libertà dalle crisi nei pazienti di sesso maschile che utilizzavano diversi FAC. Tuttavia, la maggior parte degli studi era di tipo osservazionale, veniva esplorata prevalentemente l'efficacia dei FAC di vecchia generazione ed il sesso veniva analizzato come covariata nelle analisi senza una stratificazione per sesso.

Il nostro studio ha identificato il sesso maschile come un predittore dell'efficacia dei FAC nella maggior parte degli studi che hanno trovato differenze di sesso. Tuttavia, la scarsità di dati trovati in letteratura evidenzia la necessità di una valutazione sistematica del sesso come variabile che influenza la risposta ai farmaci nella ricerca clinica.

Bibliografia

1. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis* 2014;72 Pt B:217–23. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.011>.
2. Giuliano L, Durante V, Battaglia G, Gasparini S, Zambrelli E, Ermio C, La Neve A, Mostacci B; Epilepsy, Gender Commission of the LICE (Italian chapter of the ILAE). Sex Differences in Adverse Effects of Antiseizure Medications in Adults with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2024 Jun;38(6):409-423. doi: 10.1007/s40263-024-01088-x.
3. Giuliano L, Vecchio C, Mastrangelo V, Durante V, Zambrelli E, Cantalupo G, La Neve A, Ermio C, Mostacci B; Epilepsy and Gender Commission of the LICE (Italian chapter of the ILAE). Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2022 Nov;102:6-13. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.013.

Impatto del Perampanel su sonno e qualità della vita nei pazienti con epilessia: uno studio multicentrico osservazionale

S. Maio¹, G. Bergamo², M. Fernandes², G. Pauletto³, D. Arnaldi⁴, M. Puligheddu⁵, L. Urso⁶, F. Barbato⁷, A. Cervellino⁸, R. Renna⁹, G. Boero¹⁰, A. Giordano¹¹, P. Penza, V. Palma¹³, M. Pezzella⁹, L. Giuliano¹⁴, M.P. Pasolini¹⁵, I. Barbaro¹, L. Fernando¹, N.B. Mercuri^{1,2}, C. Liguori^{1,2}

¹ UOC Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Roma

² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

³ Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine

⁴ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale San Martino, Genova

⁵ Centro per lo studio del sonno, Policlinico AOU Cagliari, Cagliari

⁶ Presidio Ospedaliero S. Antonio Abate, Trapani

⁷ Ospedale S. M. delle Grazie, Pozzuoli

⁸ Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza

⁹ Ospedale Cardarelli, Napoli

¹⁰ Ospedale Santissima Annunziata, Taranto

¹¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Vanvitelli, Napoli

¹² Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

¹³ Ospedale del Mare, Napoli

¹⁴ Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

¹⁵ Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia

Questo studio multicentrico, condotto in 15 centri italiani, valuta l'impatto del Perampanel sulla qualità del sonno, la sonnolenza diurna, i sintomi depressivi e la qualità della vita nelle persone con epilessia.

Sono stati arruolati pazienti adulti che hanno introdotto Perampanel come terapia aggiuntiva per il controllo delle crisi. Le valutazioni sono state condotte al basale e dopo sei mesi dall'inizio della terapia mediante: Insomnia Severity Index (ISI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ), Quality of Life in Epilepsy Inventory (QoLIE-31). L'analisi statistica è stata condotta con ANCOVA, controllando per sesso, età e frequenza delle crisi.

Sono stati inclusi 74 pazienti (44,6% maschi, età media $42,41 \pm 18,06$ anni). Dopo sei mesi, il 20,3% (n=15) ha interrotto il trattamento. Perampanel è stato aggiunto come primo add-on nel 77% (n=57) e come secondo add-on nel 23% (n=17). La frequenza media delle crisi si è ridotta significativamente rispetto al basale ($p=0.002$). L'ISI è diminuito significativamente nel tempo ($p=0.002$) ed il PSQI è migliorato ($p=0.001$), specificamente nella durata ($p=0.001$) ed efficienza di sonno ($p=0.002$), e uso di farmaci ipnotici ($p=0.029$). Non sono state riscontrate differenze significative per ESS, NDDI-E e MEQ. Il QoLIE-31 è migliorato globalmente ($p=0.033$), in particolare nei domini del funzionamento sociale ($p=0.025$) e della salute generale ($p=0.038$).

Conclusioni: Il trattamento con Perampanel riduce significativamente le crisi e si associa a un miglioramento della qualità del sonno e della vita nelle persone con epilessia, senza indurre un aumento della sonnolenza diurna o un peggioramento dei sintomi depressivi.

Bibliografia

1. Liguori C, Toledo M, Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev.* 2021;60:101559. doi:10.1016/j.smrv.2021.101559
2. Rocamora R, Álvarez I, Chavarría B, Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure.* Published online February 10, 2020. doi:10.1016/j.seizure.2020.01.021
3. Fernandes M, Lupo C, Spanetta M, et al. Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy. *Neurol Sci.* 2023;44(4):1361-1368. doi:10.1007/s10072-022-06536-4

Rischio di crisi epilettiche in pazienti con metastasi cerebrali dopo trattamento con radiochirurgia: uno studio multicentrico retrospettivo su 195 pazienti

O. M. Malanga¹, E. Rosati², I. Desideri³, D. Greto³, F. Bruno⁴, A. Pellerino⁴, A. Gastino⁵, E. M. Cuffini⁵, M. Levis⁵, G. Pecchioli⁶, U. Ricardi⁵, L. Livi³, L. Massacesi², R. Rudà⁴

¹ Università di Firenze, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Firenze

² AOU Careggi, SOD Neurologia d'Urgenza, Firenze

³ Università di Firenze, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "M. Serio", Firenze

⁴ Università di Torino, Divisione di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Torino

⁵ Università di Torino, Dipartimento di Oncologia, Torino

⁶ AOU Careggi, Dipartimento Neuromuscolo-Scheletrico e degli Organi di Senso, Firenze

Le metastasi cerebrali rappresentano i tumori intracranici più frequenti dell'adulto, con un'incidenza stimata del 30% nei pazienti oncologici. La correlazione tra radioterapia e crisi epilettiche rimane sottostimata e scarsamente documentata. Questo studio analizza l'incidenza e i fattori predittivi delle crisi epilettiche precoci (≤ 3 mesi) post-radiochirurgia stereotassica (SRS), confrontando Gamma Knife (GK) e acceleratore lineare (LINAC).

È stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico su una coorte di 195 pazienti sottoposti a SRS presso i centri ospedalieri di Torino e Firenze nel periodo 2020-2022. Sono stati acquisiti parametri clinici, neuroradiologici e terapeutici. L'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti con epilessia tumorale preesistente (BTRE) è stata confrontata con quella nei pazienti senza storia epilettologica, identificando i fattori di rischio mediante analisi uni- e multivariate e valutando l'overall survival (OS) nelle due sottocoorti.

L'incidenza di crisi epilettiche precoci post-SRS è stata del 4% (6/169) nei pazienti senza epilessia pregressa. L'emorragia intralesionale è risultata il principale fattore di rischio (OR=350, $p=0.018$), mentre i corticosteroidi hanno mostrato un effetto protettivo (OR=0.43, $p=0.046$). Non sono emerse differenze significative tra GK e LINAC ($p=0.59$). Nei pazienti con BTRE, l'incidenza è risultata significativamente superiore (RR=5.2, IC95%:1.30-20.84). Le crisi epilettiche non hanno influenzato l'OS in maniera statisticamente significativa ($p=0.50$).

Le crisi epilettiche post-SRS nelle metastasi cerebrali sono un evento raro (4%). I trattamenti erogati tramite GK e LINAC presentano profili di sicurezza neurologica comparabili. BTRE preesistente ed emorragia intralesionale costituiscono fattori di rischio indipendenti, mentre la terapia corticosteroidica esercita effetto neuroprotettivo.

Bibliografia

1. Williams BJ, Suki D, Fox BD, Pelloski CE, Maldaun MVC, Sawaya RE, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg.* settembre 2009;111(3):439-48.
2. Lerner EC, Srinivasan ES, Broadwater G, Haskell-Mendoza AP, Edwards RM, Huie D, et al. Factors Associated With New-Onset Seizures Following Stereotactic Radiosurgery for Newly Diagnosed Brain Metastases. *Adv Radiat Oncol.* 2022;7(6):101054.
3. Lamba N, Catalano PJ, Cagney DN, Haas-Kogan DA, Bubrick EJ, Wen PY, et al. Seizures Among Patients With Brain Metastases. *Neurology.* 23 febbraio 2021;96(8):e1237-50.

Incidenza e caratteristiche dello Stato Epilettico in pazienti adulti con encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche

S. Meletti^{1,2}, L. Affronte^{1,2}, N. Orlandi^{1,2}, L. Taruffi^{1,2}, M. Pugnaghi², M. Burani^{1,2}, L. Madrassi^{1,2}, S. Scolastico^{1,2}, A. E. Vaudano^{1,2}, M. Malerba², G. Giovannini²

¹ Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia;

² Unità di Neurofisiologia/Centro Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU di Modena, Italia

Le encefalopatie dello sviluppo e epilettiche (DEE) sono un gruppo di sindromi epilettiche ad ampio spettro fenotipico. Mentre lo stato epilettico (SE) è comune nelle DEE durante l'infanzia¹, le sue caratteristiche negli adulti con DEE sono meno studiate. Il lavoro si propone di stimare l'incidenza di pazienti adulti con stato epilettico convulsivo (CSE) e non convulsivo (NCSE) associato a DEE con accesso ospedaliero.

Abbiamo analizzato i dati acquisiti prospetticamente dal Registro degli Stati Epilettici di Modena (MoSER) dal 2015 al 2024 (10 anni).

Registrati 823 episodi di SE in 719 pazienti (> 16 anni); 23 episodi di SE (2,4% del totale) in 11 DEE (6 donne). Età media = 30 anni (range 16-51 anni); 7 pazienti su 11 avevano episodi di SE ricorrenti (da 2 a 4); 16 episodi erano CSE (13 CSE generalizzati; 3 SE mioclonici), 7 erano NCSE all'esordio. Durata mediana di 2 giorni. Il 55% era uno SE refrattario e ricovero in terapia intensiva nel 50% degli episodi. Non sono stati osservati decessi a 30 giorni. Eziologia genetica in 6 casi: NEXMIF, CHRN4, FADD, KMT5B, SCN5A, duplicazione del cromosoma 3. Tre pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut, 1 sindrome con mioclonie palpebrali e assenze, 7 pazienti con crisi miste.

Lo SE negli adulti con DEE ha un'incidenza dell'1-2% degli SE in età adulta. In questi pazienti tende ad essere refrattario, richiedendo la terapia intensiva nel 50% dei casi, e gli episodi di SE si ripetono. In oltre il 50% dei casi è stata identificata un'eziologia genetica.

Bibliografia

1. Donnan AM, Schneider AL, Russ-Hall S, Churilov L, Scheffer IE. Rates of Status Epilepticus and Sudden Unexplained Death in Epilepsy in People With Genetic Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology*. 2023 Apr 18;100(16):e1712-e1722.

Prima crisi epilettica: gestione del paziente dal DEA alla presa in carico presso il Centro Epilessia

E. Micalizzi¹, S. Lazzari⁵, M. Gianola¹, A. Ferrari¹, I. Pappalardo¹, P. Mattioli², M. Sartini³, E. Arboscello⁴, F. Villani¹

¹ *Unità di Neurofisiopatologia e Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

² *Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), Università di Genova*

³ *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova*

⁴ *Dipartimento di Emergenza-Urgenza, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*

⁵ *Unità Operativa di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

La gestione della prima crisi epilettica è una sfida diagnostica e terapeutica, che necessita di una presa in carico ambulatoriale specialistica (First Seizure Clinic), al fine di ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico e ridurre il rischio di recidiva.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici e strumentali di pazienti di età superiore ai 14 anni, afferenti al DEA dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino (Genova), in seguito a una prima crisi epilettica da Settembre 2021 a Giugno 2023.

Tra i 245 pazienti arruolati (età media 67,2 anni, range 15-99 anni; 52% maschi), 141 (52%) hanno manifestato una crisi non provocata. In questo gruppo, l'83.69 % (118/141) presentava anomalie, sia acute che remote, alla TC encefalo; il 63.12% (89/141) presentava attività lenta e/o epilettiforme all'EEG nelle prime 24-48 ore. Le anomalie TC ed EEG hanno aumentato la probabilità di avviare una terapia anticrisi (OR 10.57, $p < 0.001$; OR 4.09, $p = 0.021$). Per quanto riguarda l'outcome, il 68,1% dei pazienti è stato ricoverato, il 30% è stato dimesso e circa 2% è deceduto in DEA. Non è emersa un'associazione tra ricovero e recidiva di crisi ($\chi^2 = 0.4382$, $p = 0.508$). Nel follow-up, solo il 35 % (47/134) dei pazienti è stato valutato presso la FSC del Centro Epilessia.

I dati raccolti evidenziano l'importanza di eseguire precocemente l'EEG e supportano la presa in carico presso la FSC in quanto il ricovero non modifica la prognosi a breve e lungo termine in termini di recidiva di crisi.

Bibliografia

1. Fisher, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 522–530 (2017).
2. Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure*. 2017;49:54-63. doi:10.1016/j.seizure.2016.12.002Krumholz
3. A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705-1713. doi:10.1212/WNL.0000000000001487

La continuità assistenziale nei pazienti adulti con epilessia ad esordio pediatrico: uno studio prospettico

F. Simonetti¹, V. Tontini¹, C. Stipa¹, A. Boni¹, D.M. Cordelli¹, L. Licchetta¹, B. Mostacci¹, L. Di Vito¹, L. Ferri¹, L. Muccioli¹, F. Bisulli^{1,2}

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Full Member of European Reference Network EpiCARE, Bologna

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

L'epilessia è uno dei disturbi neurologici più frequenti in età pediatrica e fino a un quarto dei casi presenta crisi farmacoresistenti, spesso associate a disabilità intellettiva e altre comorbidità, con un forte impatto sulla qualità della vita ¹. La transizione dall'assistenza pediatrica a quella per adulti è spesso frammentata, compromettendo qualità di cura ed outcomes psicosociali^{2,3}. Questo studio analizza il percorso del paziente con epilessia ad esordio infantile e adolescenziale, in relazione alla modalità di accesso al nostro centro epilessia.

Abbiamo raccolto prospetticamente i dati anagrafici e clinici dei pazienti adulti (≥ 18 anni) con epilessia ad esordio pediatrico, che hanno effettuato un primo accesso presso il nostro centro nel corso del 2024.

Sono stati presi in carico 167 pz (M/F: 75/92, età $27,31 \pm 12,69$ anni): 63 (37,62%, età media 20 anni) hanno fatto accesso al centro tramite percorso di transizione su invio dalla neuropsichiatria infantile, mentre 104 (62,27%; età media 32 anni) tramite altri percorsi. Il secondo gruppo di pazienti presentava una percentuale inferiore di quadri complessi, ovvero associati a disturbi cognitivi, psichiatrici o dello spettro autistico (40,38% vs 55,56%) ed erano più spesso residenti fuori area metropolitana di Bologna (59% vs 38%). La percentuale di pazienti farmacoresistenti non differiva nei 2 gruppi (30,77% vs 27%).

I dati evidenziano un'alta percentuale di pazienti con epilessia ad esordio pediatrico che accedono al centro attraverso percorsi non standardizzati, spesso provenienti da altre regioni e con quadri clinici complessi. Riteniamo che l'implementazione di percorsi di transizione uniformi sul territorio nazionale sia cruciale per migliorare gli outcomes clinici e la qualità della vita di questi pazienti.

Bibliografia

1. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol*. 2002 Jan;17 Suppl 1:S4-17. doi: 10.1177/08830738020170010201. PMID: 11918462.
2. Berg AT, Baca CB, Rychlik K, Vickrey BG, Caplan R, Testa FM, Levy SR. Determinants of Social Outcomes in Adults With Childhood-onset Epilepsy. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4):e20153944. doi: 10.1542/peds.2015-3944. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26983470; PMCID: PMC4811319.
3. Jennum P, Debes NMM, Ibsen R, Kjellberg J. Long-term employment, education, and healthcare costs of childhood and adolescent onset of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021 Jan;114(Pt A):107256. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107256. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622728.

Ictal – Interictal Continuum in Cerebral Amyloid Angiopathy – Related Inflammation (CAARI): Case Report

R. Tonziello, N. Capasso, M. Della Corte, G. Merola, R. Missione, A. Reia, M. Sansone, F. Scotto di Clemente, M. Ucci, G. D'Amico, T. Carandente Giarrusso, M. Ucciero, G. Cerullo

U.O.C. Neurologia, Stroke Unit, Presidio Ospedaliero S. G. Moscati di Aversa, ASL Caserta

L'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) è una patologia caratterizzata dall'accumulo di proteina amiloide nelle pareti dei vasi sanguigni cerebrali, con conseguente fragilità vascolare e aumento del rischio di emorragie cerebrali. La CAA, spesso associata all'invecchiamento e alla malattia di Alzheimer, può manifestarsi con declino cognitivo ed epilessia.

Presentiamo il caso di un uomo di 69 anni con anamnesi di CAA associata a declino cognitivo, fibrillazione atriale parossistica, ipertensione arteriosa, dislipidemia e pregressa emorragia fronto-mesiale sinistra. Nel settembre 2023, il paziente giungeva in pronto soccorso per episodi di crisi tonico cloniche generalizzate non responsive ai farmaci anticrisi. Durante il ricovero si osservavano episodi di delirium ipercinetico e alterazioni della vigilanza. L'EEG mostra attività periodica localizzata nelle aree frontali di sinistra, compatibile con Lateralized Periodic Discharges (LPD), suggerendo un quadro di ictal – interictal continuum (IIC). Il trattamento iniziale comprende diazepam e lacosamide ev, seguito da acido valproico, levetiracetam e perampanel. Dopo RM encefalo che mostrava restrizione in DWI in regione frontale anteriore sinistra, viene introdotto metilprednisolone con risoluzione della sintomatologia clinica ed EEGrafica. L'ictal-interictal continuum (IIC) rappresenta una sfida diagnostica e terapeutica, con possibili implicazioni per il danno neuronale e la prognosi. La gestione del paziente ha evidenziato la necessità di un approccio multidisciplinare, includendo neuroimaging avanzato ed EEG prolungati per individuare precocemente pattern elettrografici suggestivi di stato epilettico non convulsivo (NCSE). L'identificazione di LPD e la loro risposta ai trattamenti rappresentano un'area di studio cruciale nella gestione dell'epilessia associata a CAA.

Bibliografia

1. *Riferimenti Tabae Damavandi P, Storti B, Fabin N, Bianchi E, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Epilepsy in cerebral amyloid angiopathy: an observational retrospective study of a large population. Epilepsia. 2023 Feb;64(2):500-510. doi: 10.1111/epi.17489. Epub 2023 Jan 2.*
2. *Riferimenti Amyloid Angiopathy related inflammation and paroxysmal events refractory to anti-seizure therapy: amyloid spells or seizures Carlo Tanzarella;Orlando Malanga;Edoardo Fronzoni;Giulio Pastorelli;Valentina Berti;Giovanna Carlucci;Luca Massacesi; <https://hdl.handle.net/2158/1401336>*
3. *Case report, Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAARI): case report. Karol Adam Makarewicz, Karolina Zaryckańska, Karolina Machowska-Sempruch, Anna Bajer-Czajkowska, Piotr Gołofit, Ewa Gabrysz-Trybek, Przemysław Nowacki. Folia Neuropathol 2019; 57 (2):205-210 DOI: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.86297> Online publish date: 2019/06/28*

Cambiamenti del dosaggio e della concentrazione sierica dei farmaci anticrisi durante la gravidanza nelle donne con epilessia

M. Trevisan¹, C. Silvestri¹, L. Purin¹, E. Rolla¹, A. Klyuchnik¹, P. Costa², M.M. Tentorio², M.P. Pasolini², L. Broglio², U. Leggio², S. Gazzina², A. Padovani^{1,3,4}

¹ *Dipartimento di Scienze cliniche e sperimentali, U.O. Neurologia, Università di Brescia*

² *Dipartimento di Continuità di cure e Fragilità, U.O. Neurofisiopatologia, ASST Spedali Civili di Brescia*

³ *Dipartimento di Continuità di cura e Fragilità, U.O. Neurologia, Università di Brescia*

⁴ *Brain Health Center, Università di Brescia*

È noto che durante la gravidanza la farmacocinetica dei farmaci anticrisi (FAC) sia alterata a causa di cambiamenti nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo e catabolismo degli stessi. Nelle donne con epilessia (DCE) a tali cambiamenti può conseguire una modifica della frequenza delle crisi e comportare rischi per il feto. Abbiamo valutato retrospettivamente la farmacocinetica dei FAC e il decorso clinico delle DCE nell'arco di tre anni, con focus sulla relazione tra variazione del dosaggio dei FAC e livelli sierici. Sono state reclutate 47 donne gravide con almeno una visita presso il Centro Regionale Epilessia. Sono stati raccolti dati demografici, tipo e frequenza di crisi, dosaggio e concentrazione sierica dei FAC. Erano disponibili dati completi dei tre trimestri per 24 pazienti. Il rapporto concentrazione/dose (C/D) è stato calcolato a quattro timepoints: in fase preconcezionale e nei tre trimestri. È stata eseguita analisi con ANOVA ripetuta per valutare l'andamento di C/D nei quattro timepoints.

C/D ha mostrato una significativa diminuzione media nel primo trimestre (-38,5%; $p < 0,05$). La variazione del rapporto C/D nel primo trimestre per levetiracetam e lamotrigina è del -20% e -52,2% rispettivamente. Nonostante le posologie dei FAC siano state aumentate alla maggior parte delle donne, è stata osservata una riduzione persistente del rapporto C/D ($p < 0,05$). La frequenza delle crisi non è aumentata.

Il nostro studio suggerisce che la gravidanza induca cambiamenti nelle concentrazioni dei FAC, non completamente compensati dagli aggiustamenti terapeutici. Tuttavia, la frequenza delle crisi si è mantenuta stabile, suggerendo che altri fattori biologici possano contribuire al controllo delle crisi.

Efficacia e tollerabilità del cenobamato in persone con epilessia focale farmaco-resistente: esperienza real-world di un centro italiano di terzo livello

V. Viola¹, L. Muccioli^{1,2}, L. Ferri², L. Licchetta², G. Bruschi¹, R. Esposto², C. Cancellarini¹, L. Di Vito², B. Mostacci², F. Bisulli^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Membro dell'European Reference Network for Rare and Complex Epilepsies (EpiCARE)

Razionale e obiettivi: Indagare efficacia e tollerabilità real-world del cenobamato (CNB) in persone con epilessia farmaco-resistente.

Metodi: Studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico (2022-2024). Criteri di inclusione: età ≥ 18 anni, epilessia focale farmaco-resistente, follow-up ≥ 12 mesi. Esiti: riduzione delle crisi (50-80%, 80.1-99%, 100%), incidenza di eventi avversi e retention rate a 3, 6 e 12 mesi.

Risultati: Sono state incluse 96 persone (età media 41 ± 14 anni, 57.3% femmine) con durata mediana epilessia = 26 anni, eziologia nota nel 69% dei casi (13.5% encefalopatia epilettica e dello sviluppo), numero mediano di crisi/mese = 12.5, numero mediano di farmaci anticrisi precedenti = 6 e concomitanti = 2.5. I tassi di ritenzione sono stati del 95%, 92% e 89% a 3, 6 e 12 mesi. Il dosaggio medio di CNB/die era di 113 mg, 149 mg e 181 mg a 3, 6 e 12 mesi. Si è registrata una riduzione significativa del numero di crisi/mese a tutti i timepoints considerati ($P < 0.001$) e, a 12 mesi, i responder 50-80%, 80.1-99% e 100% erano rispettivamente 28.6%, 20.6% e 15.8%. Il tasso di crisi/mese è invariato nel 17.5% ed è peggiorato nel restante 17.5%. La percentuale cumulativa di persone che hanno manifestato eventi avversi è stata del 46%, 39.6% e 38.7% a 3, 6 e 12 mesi (più frequenti sonnolenza e disequilibrio di grado lieve-moderato).

Conclusioni: CNB ha mostrato una buona efficacia in persone con epilessia focale altamente farmacoresistente a eziologia eterogenea, nonostante utilizzo di dosi medie < 200 mg. Gli effetti indesiderati sono stati comuni ma non hanno condizionato significativamente la retention rate, risultata elevata a tutti i time-point considerati.

Esordio in età adulta di sindrome “Celiachia, Epilessia e Calcificazioni cerebrali” (CEC): un caso clinico

A. Votano¹, I. Sammarra¹, F. Fortunato¹, M. Sturniolo¹, I. Martino¹, E. Chiarella¹, I. C. Iusi¹, A. Gambardella¹

¹ Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università “Magna Graecia” di Catanzaro

Descrivere un caso di sindrome CEC: celiachia, epilessia e calcificazioni cerebrali, con esordio in età adulta. Una donna di 43 anni, con emicrania con aura visiva e celiachia, ha presentato due crisi focali caratterizzate da: perdita di consapevolezza, vocalizzazioni, deviazione del capo, dei globi oculari e della rima labiale verso destra, irrigidimento e scosse ai quattro arti, morsus, con confusione post-critica di 10 minuti. Diversi membri della famiglia erano affetti da celiachia (due figli), emicrania (padre e sorella paterna) ed epilessia (cugino materno).

Esame neurologico e valutazione neuropsicologica risultavano normali. Gli esami di laboratorio di routine erano normali (eccetto folati: 3,2 ng/ml, valori di riferimento: 4,6-18,7). EEG standard e video-EEG prolungato evidenziavano anomalie parossistiche temporo-occipitali bilaterali. La RM encefalo mostrava aree di ipointensità occipitali bilaterali (SWI), che apparivano come iperdensità alla TC, confermandone la natura calcifica. Iniziava terapia con lamotrigina a 200 mg/die con completo controllo delle crisi epilettiche. Il quadro elettro-clinico complessivo e i reperti neuro-radiologici soddisfano, pertanto, i criteri diagnostici di sindrome CEC¹. Il caso descritto si discosta dalla tipica sindrome CEC con esordio in età infantile ed epilessia farmacoresistente¹⁻²⁻³, poiché la paziente ha manifestato crisi a 43 anni e ne ha ottenuto il completo controllo con il primo farmaco anti-crisi.

Questo caso suggerisce come la celiachia debba essere esclusa nei pazienti con epilessia e calcificazioni cerebrali idiopatiche e che la carenza di folati partecipi alla patogenesi delle crisi. Inoltre, il pedigree suggerirebbe una relazione tra sindrome CEC ed emicrania con aura.

Bibliografia

3. G. Gobbi, *Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications*, *Brain & Development*, 2005, 27, 189-200.
4. C. Catassi, E. F. Verdu, J. C. Bai, E. Lionetti, *Coeliac disease*, *Lancet*, 2022, 399, 2413-26.
5. A. Labate, A. Gambardella, D. Messina, et al., *Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies*, *Epilepsia*, 2001, 42, 1153-5.

Poster

EPILETTOLOGIA IN ETÁ EVOLUTIVA

Predizione di epilessia o epilessia genetica con convulsioni febbrili plus (GEFS+) in bambini con convulsioni febbrili: studio longitudinale multicentrico retrospettivo

P. Baso¹, S. Masnada¹, M.A. Lodi¹, F. Teutonico², A. Vignoli², E. Ricci³, M.P. Canevini³, F. Brustia⁴, M. Viri⁴, C. Cereda⁵, L. Lalli⁶, S. Ferraro⁶, P. Veggiotti¹

¹ UOC di Neurologia Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

² UOC di Neuropsichiatria Infantile, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

³ UO di Neuropsichiatria Infantile/Centro Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano

⁴ SCDO di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara

⁵ UOC Screening Neonatale e Malattie Metaboliche, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

⁶ Dipartimento di Pediatria, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

Identificare fattori di rischio correlati a caratteristiche cliniche delle convulsioni febbrili (CF) in grado di predire la possibile evoluzione verso epilessia o epilessia genetica con convulsioni febbrili plus (GEFS+) e valutare nel contesto italiano la gestione delle convulsioni febbrili.

Sono stati inclusi 231 bambini afferenti a quattro ospedali distinti, nel periodo 2019-2023, per convulsioni febbrili complesse (1), stato epilettico febbrile (2) o episodi ricorrenti di convulsioni febbrili semplici che hanno necessitato terapia continuativa o follow-up. All'esordio e in follow-up sono stati raccolti dati circa numero, durata e caratteristiche cliniche delle convulsioni febbrili, registrazioni elettroencefalografiche (EEG), neuroimaging, presenza di infezioni e vaccini, prescrizione di terapia profilattica continuativa, sviluppo psicomotorio, eventuali comorbidità neuropsichiatriche e familiarità per patologie di interesse neuropsichiatrico. Per l'analisi dei dati sono stati adoperati i test di Mann-Whitney, Fisher e sono stati applicati modelli logistici univariato e multivariato.

La familiarità per epilessia, un numero assoluto maggiore di episodi, un'età maggiore all'esordio delle CF e la presenza di crisi afebrili sono stati associati ad incremento del rischio di sviluppare epilessia o GEFS+.

Diversamente, EEG nella norma all'esordio così come l'incremento specifico di convulsioni febbrili semplici oppure complesse ricorrenti nelle 24 ore sono risultati fattori di riduzione del rischio.

Questo studio ha fornito alcune evidenze, mai individuate precedentemente, circa la predizione verso epilessia o GEFS+ in pazienti con convulsioni febbrili, favorendo la possibile identificazione di nuovi fattori prognostici. Sono state inoltre evidenziate alcune criticità circa le vigenti linee guida nazionali e internazionali sulle convulsioni febbrili.

Bibliografia

1. Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevaro F. Recommendations for the management of "febrile seizures" Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009;50:2-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01963.x>.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56:1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>

Epilessia nei disturbi dello spettro autistico in età pediatrica: studio descrittivo di una casistica monocentrica di 95 pazienti

R. M. Bestetti¹, C. Campanella¹, P. Accorsi^{2,3}, S. Brunetti^{2,3}, E. Campostrini^{2,3}, E. Crotti², E. Fazzi^{1,3}, B. Frassine³, J. Galli^{1,3}, A. Morandi^{2,3}, L. Giordano²

¹ *Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia*

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

³ *ASST Spedali Civili di Brescia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza*

Lo studio indaga, tramite approfondimenti genetici e/o neuroradiologici, i profili clinici di pazienti epilettici con disturbo dello spettro autistico (ASD), analizzando frequenza, distribuzione di genere, tipo di epilessia, anomalie EEG, risposta al trattamento antiepilettico e gravità dei sintomi ASD.

Sono stati analizzati 95 pazienti afferiti al nostro Centro tra il 2004 e il 2024, escluse le diagnosi di encefalopatia epilettica o di sindromi specifiche associate all'ASD e/o all'epilessia.

La popolazione include 70 maschi e 25 femmine, con una prevalenza di ASD ed epilessia del 3,3% (in letteratura dal 1,8% al 60%). L'epilessia focale è presente in 51 pazienti, generalizzata in 39 e combinata (focale e generalizzata) in 5. L'età media di esordio è 7,7 anni, con picco post-13 anni. La gravità del fenotipo ASD è risultata correlata ad una maggiore probabilità di presentare epilessia ma il tipo di epilessia non pare influire sul fenotipo ASD. Il riscontro di un follow-up più lungo nei pazienti con epilessia focale suggerisce maggiori difficoltà terapeutiche in questo sottogruppo. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto un buon controllo delle crisi e il farmaco più utilizzato è stato l'acido valproico.

Lo studio conferma quanto descritto in letteratura e introduce alcune novità:

- Prevalenza dell'epilessia in ASD pari al 3,3% contro l'1% della popolazione generale;
- Età di esordio dell'epilessia più precoce nelle forme combinate;
- La durata del follow-up è maggiore nelle forme focali;
- Assenza di pattern EEG specifico nelle diverse forme di epilessia;
- Genetica positiva più frequente nei livelli 2/3 di ASD.

Bibliografia

1. Gundogdu BS, Gaitanis J, Adams JB, Rossignol DA, Frye RE. Age-Related Changes in Epilepsy Characteristics and Response to Antiepileptic Treatment in Autism Spectrum Disorders. *J Pers Med.* 2023 Jul;13(7).
2. Specchio N, Di Micco V, Trivisano M, Ferretti A, Curatolo P. The epilepsy-autism spectrum disorder phenotype in the era of molecular genetics and precision therapy. *Epilepsia.* 2022 Jan;63(1):6–21.
3. Ewen JB, Marvin AR, Law K, Lipkin PH. Epilepsy and Autism Severity: A Study of 6,975 Children. *Autism Res Off J Int Soc Autism Res.* 2019 Aug;12(8):1251–9.

Pratica Neuropsicologica corrente nei Centri riconosciuti LICE per l'età evolutiva: risultati preliminari della Survey Nazionale

S. Cappelletti¹, T. Mettieri², C. Correale³, S.M. Bova⁴, M.P. Zanaboni⁵, A. Biolcati Rinaldi⁶, T. Lo Barco⁷, V. A. Manfredi⁸, S. Mazzone⁹, F. Offredi¹⁰, N. Specchio¹, C. Barba²

¹ *Unità Operativa Complessa Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer IRCCS, Firenze*

³ *Centro per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

⁴ *UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano*

⁵ *Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale a carattere scientifico IRCCS, Pavia*

⁶ *UOSD Psicologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

⁷ *Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Carlo Poma, Mantova*

⁸ *SSA Psicologia, Azienda Ospedaliero- Universitaria SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria*

⁹ *UO Neuropsichiatria dell'Età Pediatrica, Istituto delle Scienze Neurologiche IRCCS, Bologna*

¹⁰ *UOC Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

Questa indagine esplora la pratica neuropsicologica adottata nei centri italiani riconosciuti LICE per l'epilessia dell'età evolutiva, con particolare attenzione ai modelli organizzativi, ai protocolli di valutazione e di follow up ed alle criticità.

IL GDS di Neurologia cognitiva e neuropsicologia dell'epilessia dell'età evolutiva della LICE ha inviato una Survey ai centri riconosciuti LICE per l'età infantile. Sono stati raccolti dati su aspetti organizzativi, sul personale dedicato, sulle procedure diagnostiche e sulle modalità di somministrazione dei test. Le risposte sono state analizzate in termini di accordo tra i partecipanti.

Hanno partecipato 22 Centri, distribuiti al Nord (72,7%), al Centro (18,2%) ed al Sud (4,5%) Italia. Il 90,9% delle valutazioni avviene in regime ambulatoriale SSN, seguito dal ricovero (59,1%) e dal day hospital (50%). Il 36,4% esegue assessment neuropsicologici per tutti i bambini con diagnosi di epilessia. L'86,4% include inoltre screening di primo livello per le comorbidità neuropsichiatriche (ASD, ADHD, DSA, disturbi dell'umore). Le valutazioni nei casi di grave disabilità sono effettuate nel 54,5% dei centri. Il 50% dei centri adotta un approccio flessibile e personalizzato, mentre il 45,5% applica batterie standardizzate. I test vengono somministrati da neuropsicologi (68,2%), seguiti da psicologi dell'età evolutiva (40,9%). Il 100% dei centri effettua valutazioni di follow-up.

Lo studio evidenzia eterogeneità delle procedure e dei protocolli di valutazione neuropsicologica nei centri italiani per l'epilessia dedicati all'età infantile. La standardizzazione delle pratiche e il rafforzamento delle risorse specialistiche potrebbero migliorare la pratica neuropsicologica e la presa in carico dei bambini con epilessia.

Bibliografia

1. Vogt, V. L., Äikiä, M., Del Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., ... & E-PILEPSY consortium. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 58(3), 343-355
2. Berl MM, Smith ML, Bulteau C. ILAE survey of neuropsychology practice in pediatric epilepsy surgery evaluation. *Epileptic Disord.* 2017 un 1;19(2):166-177.

Sindrome di Rett atipica (Angelman-like) in paziente con delezione a carico del gene MECP2

A. De Luisa^{1,2}, C.A. Cesaroni¹, S. Rizzi¹, A. Cavalli¹, M. Gnazzo^{1,2}, S.G. Caraffi³, G. Trimarchi³, L. Garavelli³, D. Frattini¹, C. Fusco¹

¹ *Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy.*

² *Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena.*

³ *Struttura Complessa di Genetica Medica, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy.*

Descriviamo il caso di una paziente con Sindrome di Rett atipica, di due anni di età, giunta per ritardo globale di sviluppo e ipotonia assiale. Clinicamente, presentava: CC a -2 DS, stereotipie bimanuali, scialorrea significativa, disturbo del sonno, tremore incostante segmentale e del tronco; presentava inoltre episodi parossistici con ipertono vibratorio, alterazione del contatto, talora accompagnati da protrusione linguale. Gli obiettivi del report sono analizzare le difficoltà diagnostiche e il trattamento, fornendo spunti utili per la gestione di casi simili.

Le analisi genetiche Array-CGH e test di metilazione per Sindrome di Angelman risultano nella norma, mentre all'analisi WES (Whole Exome Sequencing) Family Plus è stata identificata una delezione parziale, insorta de novo, dell'esone 4 del gene MECP2.

Gli esami EEG eseguiti hanno evidenziato frequenti potenziali epilettiformi isolati o in sequenza, sub-continui, anteriori e centro-temporali bilaterali, indipendenti. I genitori riferivano episodi di alterazione del contatto, ipertono vibratorio diffuso ed incostante protrusione linguale, per cui è stata intrapresa terapia con carbamazepina e acido valproico, con parziale controllo degli episodi. RMN encefalo nella norma. Il quadro clinico è risultato compatibile con forma atipica della sindrome di Rett, simile alla Sindrome di Angelman, ma senza mutazioni nei relativi geni.

Il caso evidenzia l'importanza di considerare la Sindrome di Rett atipica, soprattutto quando il fenotipo ed i sintomi porterebbero ad ipotizzare una Sindrome di Angelman. È necessario un follow-up clinico nel tempo per verificare l'efficacia della terapia.

Bibliografia

1. Portnova G, Neklyudova A, Voinova V, Sysoeva O. Clinical EEG of Rett Syndrome: Group Analysis Supplemented with Longitudinal Case Report. *J Pers Med.* 2022;12(12):1973. doi:10.3390/jpm12121973
2. May D, Kponee-Shovein K, Neul JL, et al. Characterizing the journey of Rett syndrome among females in the United States: a real-world evidence study using the Rett syndrome natural history study database. *J Neurodev Disord.* 2024;16(1):42. doi:10.1186/s11689-024-09557-6
3. Bouzroud W, Tazite A, Berrada S, Gazzaz B, Dehbi H. R306X Mutation in the MECP2 Gene Causes an Atypical Rett Syndrome in a Moroccan Patient: A Case Report. *Clin Pathol.* 2022; 15:2632010X221124269. doi:10.1177/2632010X221124269

Sinaptopatia da delezione del gene NRXN1 causa di assenze ad esordio nel primo anno di vita: follow-up di 16 anni

G. Mancuso¹, C. Filippi¹, R.M. Bestetti¹, A. Morandi², J. Galli^{1,2,3}, E.M. Fazzi^{1,3}, P. Accorsi^{2,3}, L. Giordano²

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

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

³ ASST Spedali Civili di Brescia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Il gene NRXN1 codifica recettori Ca²⁺-dipendenti essenziali per la sinaptogenesi e il rilascio dei neurotrasmettitori, influenzando la connettività neuronale.

La delezione 2p16.3 che coinvolge il gene NRXN1 rientra nell'ambito delle sinaptopatie ed è una rara anomalia cromosomica associata a epilessia, disturbi del neurosviluppo -in particolare, ritardo dello sviluppo/disabilità intellettiva, disturbo dello spettro dell'autismo, ADHD-, schizofrenia. In letteratura la delezione/mutazione biallelica del gene NRXN1 è associata a epilessia con crisi miocloniche, tonico-cloniche generalizzate, assenze atipiche o encefalopatia epilettica¹.

Presentiamo il follow-up epilettologico, clinico ed EEG-grafico, di una ragazza di 16 anni con epilessia generalizzata con crisi tipo assenza ad insorgenza precoce (<12 mesi)².

A 11 mesi di vita insorgenza di assenze precoci caratterizzate da arresto psicomotorio e mioclonie sovraciliari con pattern EEG dato da PO a 2.5 c/sec. Ha presentato crisi tipo assenza negli anni successivi. A 13 anni crisi generalizzate tonico-cloniche. Durante il follow-up trattamento con Acido Valproico, Etosuccimide, Levetiracetam, Lamotrigina, Clonazepam, Perampanel in varie combinazioni con controllo parziale delle crisi. Attualmente non crisi da settembre 2023, EEG privo di anomalie focali e generalizzate, in terapia con Lamotrigina, Etosuccimide, Clonazepam.

Esame obiettivo neurologico nella norma, successiva diagnosi di disabilità intellettiva di grado lieve. RM encefalo nella norma. Al CGH-array riscontro di delezione 2p16.3 che coinvolge il gene NRXN1.

Descriviamo il primo caso di epilessia generalizzata con crisi tipo assenza ad insorgenza precoce (<12 mesi) con delezione 2p16.3 che coinvolge il gene NRXN1.

Bibliografia

1. Castronovo, Paola et al. "Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: A systematic review." *Clinical genetics* vol. 97,1 (2020): 125-137. doi:10.1111/cge.13537
2. Filippi, C et al. "Early onset absence epilepsy of childhood: Epidemiologic data, treatment and outcome in a sample of 56 patients born between 2000 and 2018." *Seizure* vol. 118 (2024): 47-52. doi:10.1016/j.seizure.2024.03.014

Potenziamento della letto-scrittura in bambini con epilessia età dipendente

M. Milani^{1,2}, S. Mazzone¹, V. Marchiani¹, V. Gentile¹, A. Russo¹, T. Messana¹, A. Boni¹, D.M. Cordelli¹

¹ IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UO Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Bologna

² Il lavoro è stato supportato da AIE (Associazione Italiana Epilessia)

I disturbi neuropsicologici e comportamentali colpiscono più del 50% dei bambini con epilessia, rendendo necessaria una valutazione per identificare difficoltà cognitive e comorbidità. Le difficoltà nelle abilità scolastiche sono più frequenti nei bambini con epilessia rispetto alla popolazione generale: circa il 25% dei pazienti con epilessia manifesta fragilità in queste competenze. Nonostante l'età evolutiva offra una maggiore plasticità neuronale, non sono stati studiati i benefici di un programma di potenziamento della lettoscrittura. Questo studio mira a valutare l'efficacia di un intervento per migliorare queste competenze nei bambini con epilessia.

Sono stati inclusi 9 bambini (anni 7-11) con epilessia età dipendente (Epilessie Focali Autolimitantesi ed Epilessia con Assenze dell'Infanzia) che alla valutazione neuropsicologica hanno riportato difficoltà di letto-scrittura. Sono stati previsti 15 incontri settimanali, integrati da un lavoro autonomo a domicilio da svolgere giornalmente, un mese di pausa dal trattamento e infine una valutazione di follow up per verificare il mantenimento di quanto appreso.

Tutti i bambini hanno mostrato un miglioramento rispetto ai criteri stabiliti per l'evoluzione naturale del disturbo di letto-scrittura (0,3 sill/sec per la lettura di brano o di parole, e di 0,15 sill/sec per la lettura di non parole). Infatti, tutti hanno incrementato la velocità e correttezza di decodifica e diminuito gli errori ortografici commessi in scrittura. Il miglioramento è stato mantenuto anche nella valutazione di follow up. I bambini con epilessia età dipendente e difficoltà di apprendimento possono beneficiare di un trattamento della letto-scrittura durante la fase attiva del disturbo.

Bibliografia

1. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017 Oct;58(10):1673-1685.
2. Beghi M, Cornaggia CM, Frigeni B, Beghi E. Learning disorders in epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:14-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00681.x. PMID: 17105453.
3. Tressoldi, P.E., Stella, G., Faggella, M. (2001). The development of reading speed in Italians with dyslexia: A longitudinal study. *Journal of Learning Disabilities*, 34 (5), 67-78.

Utilità clinico-diagnostica del Lungo Monitoraggio video-EEG in un'ampia coorte pediatrica

L.M. Piscitello, G. Carfi Pavia, L. de Palma, N. Specchio

Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Il monitoraggio video-EEG a lungo termine (LTM) rappresenta uno strumento diagnostico non invasivo essenziale per la diagnosi differenziale tra crisi epilettiche ed eventi parossistici non epilettici. Inoltre consente di classificare, quantificare e caratterizzare tali eventi.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati delle registrazioni LTM eseguite tra il 2021 ed il 2024, presso il reparto di Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del movimento dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. Le registrazioni sono state eseguite con elettrodi di superficie secondo il Sistema Internazionale 10-20, associati ad elettrodi poligrafici standard (ECG; PNG; EMG) o specifici per il quesito diagnostico, con concomitante registrazione video in continuo.

1541 pazienti hanno eseguito LTM (811 maschi, 52,6% e 730, 47,4% femmine). L'età media di registrazione era 97 mesi (min 1 - 408 max), la durata media di registrazione era di 72 ore (min 12- 408max). 1270 pazienti (82,4%) eseguivano il monitoraggio per inquadramento diagnostico, mentre 271 (17,6%) avevano un'indicazione per valutazione pre-chirurgica. 1055 registrazioni (68,5%) hanno permesso l'identificazione di eventi, di cui 773 (73,3%) classificati come crisi epilettiche e 282 (26,7%) come eventi parossistici non epilettici. 732/773 (94,7%) erano crisi elettrocliniche, 34/773 (4,4%) erano solo elettrografiche, 7/773 (0,9%) erano auge epilettiche. In 571 LTM (54%) gli episodi sono stati registrati entro il secondo giorno di monitoraggio.

I nostri dati preliminari confermano il valore del Lungo Monitoraggio video-EEG nella caratterizzazione degli eventi parossistici epilettici e non epilettici, evidenziando l'elevata probabilità di registrazione precoce.

Bibliografia

1. Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, Maillard L, Mothersill I, Beniczky S. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: A clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2022

Variabilità fenotipica nell'Iperglicinemia non chetotica (NKH)

D. Pruna¹, P. De Liso², M. Mastrangelo³, E. Alfei⁴, G. Cantalupo⁵, J. Proietti⁵, M. Chiaramida¹, G. Tricomi⁶, R. Dilella⁷

¹SSD Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, ARNAS Brotzu, Cagliari

²Day Hospital Neuroriabilitazione e attività sportiva adattata, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³U.O. Terapia Intensiva Pediatrica e del Congenito Adulto, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione Cardiovascolare, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano

⁴S.C. Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

⁵Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università di Verona, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), AOUI di Verona (full member of the ERN EpiCARE)

⁶U.O.C. Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza Forlì-Cesena AUSL della Romagna

⁷SS Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'iperglicinemia non chetotica (NKH) è un raro disordine metabolico autosomico recessivo, causato da un'alterazione del sistema di clivaggio della glicina, che determina un aumento della sua concentrazione plasmatica e liquorale e conseguente accumulo tissutale. Clinicamente si associa a grave outcome neurologico ed epilessia resistente ad esordio neonatale con pattern di burst suppression (BS). Tuttavia, sono state descritte anche delle forme con fenotipo più lieve ed esordio più tardivo.

È stata condotta un'analisi retrospettiva su 11 pazienti (3 M) con diagnosi biochimica e/o genetica di NKH, mediante raccolta dei dati elettro-clinici, genetici e strumentali.

Sono state identificate varianti patogenetiche a carico del gene *AMT* (1/11) e *GLDC* (7/11, di cui 4 casi con eterozigosi composta). Alla nascita riscontrati ipotonia marcata, letargia, apnee e singhiozzo. Le crisi epilettiche sono esordite entro il primo mese di vita (range: 2° giorno - 6 mesi, media: 26 giorni, mediana: 6), con spasmi (5/11), crisi toniche (5/11) e miocloniche (5/11; assenti nell'*AMT*), ma anche crisi elettrografiche (4/11). L'EEG evidenziava un pattern di BS o burst attenuation in 8/11 pazienti. I farmaci anticrisi (PB, VGB, LEV, CZP, TPM, piracetam), affiancati dalla terapia metabolica (sodio benzoato e destrometorfano in 8/11 pt; dieta chetogena in 6/11), hanno condotto ad un buon controllo delle crisi in 5/11 pazienti. La RM encefalo mostrava iperintensità della sostanza bianca, corpo calloso sottile e picco di glicina all'MRS (5/11). Due pazienti sono deceduti (a 10 giorni e a 18 anni). L'outcome è severo, con tetraparesi aposturale e disabilità intellettiva profonda. Tuttavia, l'osservazione di due pazienti portatori di variante del gene *GLDC* in eterozigosi composta che non hanno presentato un pattern di BS, hanno raggiunto la libertà da crisi e presentano un quadro neurologico meno compromesso, evidenzia una significativa variabilità fenotipica. In conclusione, distinguere nello spettro fenotipico della NKH le forme più lievi, probabilmente associate a un residuo di attività enzimatica più elevato, risulta fondamentale per una corretta valutazione prognostica.

Bibliografia

1. Dulac O. *Epileptic encephalopathy with suppression-bursts and nonketotic hyperglycemia. Handbook of Clinical Neurology. Vol 113 (3rd series). Pediatric Neurology Part III. O.Dulac, M. Lasseonde and H.B.Sarnat. 2013 Elsevier.*
2. Swanson MA, Coughlin Jr CR, Scharer GH, Szerlong HJ, Bjoraker KJ, Spector EB, Creadon-Swindell G, Mahieu V, Matthijs G, Hennermann JB, Applegarth DA, Toone JR, Tong S, Williams K, Van Hov JLK. *Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. Ann Neurol. 2015 Oct;78(4):606-18.*

Fenfluramina come terapia anticrisi in add-on in Sindrome di Rett: dati preliminari di uno studio multicentrico italiano

E. Cognolato², G. Ratta¹, M. Cortina¹, F. Amianto¹, S. Muccilli², R. Pitino³, M.F. Pelizza⁴, G. Stevanato⁴, D.I. Battaglia⁵, S. Boeri⁶, I. Bagnasco¹, G. Prato⁶

¹ S.C. Neuropsichiatria Infantile Ospedale Infantile Regina Margherita, Dipartimento di Neuroscienze, Torino

² S.C. Neuropsichiatria Infantile Sud, Ospedale Martini, Asl Città di Torino

³ S.C. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Arnas Civico Di Cristina, Palermo

⁴ S.C. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Universitario di Padova

⁵ S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Gemelli, Roma

⁶ S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Gaslini, Genova

La sindrome di Rett (RTT) è un quadro clinico con decorso severo e progressivo, nella maggior parte dei casi causato da una variante patogenetica a carico del gene MECP2. RTT è caratterizzata da regressione del linguaggio verbale e dell'utilizzo delle mani, gradi variabili di comorbidità neurologiche, gastrointestinali e cardiache. L'epilessia nella RTT è frequentemente severa e farmacoresistente.

La fenfluramina (FFA) è un derivato anfetaminico con meccanismo d'azione principale su recettori serotoninergici e sigma-1. FFA è approvata in Italia per il trattamento in add-on di crisi epilettiche in pazienti ≥ 2 anni affetti da Sindrome di Dravet (DS) e sindrome di Lennox-Gastaut (LGS).² Sono inoltre in corso studi volti a studiarne un'eventuale efficacia in altre encefalopatie epilettiche e di sviluppo, con risultati promettenti.³ Al momento in letteratura non sono disponibili lavori relativi all'utilizzo di FFA in RTT. Valutare l'efficacia e la tollerabilità di FFA come farmaco in add-on per pazienti con epilessia farmacoresistente associata a RTT (outcome primario), valutandone inoltre eventuali effetti su aspetti comportamentali (outcome secondario).

Sono stati selezionati retrospettivamente pazienti pediatrici affetti da RTT trattati con FFA in 5 Centri ospedalieri italiani. Gli outcomes sono stati valutati mediante valutazioni cliniche ambulatoriali, EEG e interviste ai caregivers.

Il follow-up medio a marzo 2025 è di 9 mesi. Due pazienti hanno presentato riduzione globale degli episodi critici, in particolare per episodi autonomici e bilaterali tonico-clonici. Un paziente non ha presentato beneficio, un paziente ha presentato solo modesto beneficio ma l'insorgenza di effetti collaterali comportamentali. I due pazienti con beneficio sulle crisi hanno dimostrato miglioramento della partecipazione ambientale. Non sono stati osservati effetti collaterali cardiopolmonari.

la ridotta numerosità del campione e la breve durata del follow-up non permettono una generalizzazione dei risultati. Tuttavia, questi dati preliminari suggeriscono che FFA può essere considerata una valida opzione terapeutica in pazienti con epilessia farmacoresistente associata a RTT.

Bibliografia

1. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018 Feb;8(2):170216. doi: 10.1098/rsob.170216. PMID: 29445033; PMCID: PMC5830535.
2. Frampton JE. Fenfluramine: A Review in Dravet and Lennox-Gastaut Syndromes. *Drugs.* 2023 Jul;83(10):923-934. doi: 10.1007/s40265-023-01881-w. Epub 2023 Jun 15. Erratum in: *Drugs.* 2023 Aug;83(12):1143. doi: 10.1007/s40265-023-01919-z. PMID: 37316680; PMCID: PMC10310619.
3. Gil-Nagel A, Cross JH, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, Knupp K, Schoonjans AS, Ryplin P, Thiele EA, Polega S, Lothe A, Nabbout R. Comprehensive scoping review of fenfluramine's role in managing generalized tonic-clonic seizures in developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsia.* 2024 Aug;65(8):2186-2199. doi: 10.1111/epi.18020. Epub 2024 Jun 21. PMID: 39030735

Disturbi psichiatrici in pazienti adolescenti ed adulti affetti da Sindrome di Dravet: possibile vulnerabilità dello sviluppo?

L. Rinaldi¹, F. Offredi^{1,2}, B. Rasori¹, E. Ramon¹, F. Darra^{1,2}

¹ U.O.C Neuropsichiatria Infantile – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

² CREP, Centro di Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica, Verona

La Sindrome di Dravet è un'encefalopatia epilettica e dello sviluppo ad esordio precoce, con crisi polimorfe farmacoresistenti, disabilità cognitiva, disturbi del movimento e del sonno, associata a disturbi del comportamento, ADHD, tratti autistici; meno esplorata è la compresenza di sintomi psicotici.

Analizziamo gli aspetti adattivi e comportamentali, tramite valutazione clinica e questionari standardizzati [Vineland Adaptive Behavior Scales-II (VABS-II) e Child Behaviour Check-list (CBCL)] di 48 pazienti con Sindrome di Dravet, di età compresa tra i 14 ed i 44 anni (29 M e 19 F), seguiti presso il nostro centro ed inseriti in RESIDRAS.

La totalità del campione presenta disabilità intellettiva di grado variabile e difficoltà adattive con buon controllo farmacologico delle crisi. Dei 30 pazienti sottoposti a CBCL il 56% presenta valori in fascia clinica o subclinica per disturbi internalizzanti e/o esternalizzanti. Dall'analisi delle sottoscale si rileva che il 60% dei pazienti presenti problemi sociali mentre il 23% dei casi ha problematiche del pensiero. Di questi ultimi, una paziente ha presentato esordio psicotico acuto all'età di 14 anni associato a turbe del sonno e dell'alimentazione. Tra i pazienti non analizzati con CBCL, 3 hanno presentato esordio acuto o subacuto di sintomi psicotici (pensiero rigido, idee persecutorie, sospettosità, allucinazioni).

La maggior parte del nostro campione presenta disturbi del comportamento internalizzanti o esternalizzanti (compresenti nel 52%); l'8% ha manifestato un franco disturbo psicotico fin dalla giovane età. Alla luce del confronto con la letteratura è che vi sia una patogenesi multifattoriale del disturbo psichiatrico.

Bibliografia

1. Dravet C. (2011). The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52 Suppl 2, 3–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x>
2. López MN, Domínguez AC, Quintero J, et al. Retraso mental como factor de riesgo para el desarrollo de un trastorno psicótico [Mental retardation as a risk factor to develop a psychotic disease]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(1):21-26.
3. Selvarajah A, Sabo A, Gorodetsky C, et al. Dravet syndrome: From neurodevelopmental to neurodegenerative disease?. *Epilepsia*. Published online March 4, 2025. doi:10.1111/epi.18329

L'utilizzo del Cenobamato in pazienti pediatrici con encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazioni SCN2A/SCN8A: un'analisi preliminare

L. Salimbene, M. Trivisano, N. Pietrafusa, N. Specchio

UOC di Neurologia dell'Epilessia e disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Mutazioni dei geni SCN2A e SCN8A, che codificano per subunità dei canali del sodio, determinano precocemente crisi epilettiche farmacoresistenti e ritardo nello sviluppo psicomotorio. Il cenobamato presenta un duplice meccanismo d'azione: agisce come modulatore allosterico positivo dei recettori GABAA e blocca la corrente di sodio, contribuendo così a ridurre la neurotrasmissione eccitatoria.

Riportiamo l'efficacia e la tollerabilità del cenobamato in pazienti affetti da encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazione SCN2A e SCN8A.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici di quattro pazienti pediatrici affetti da encefalopatia epilettica e di sviluppo, due con mutazione del gene SCN2A e due del gene SCN8A.

Abbiamo arruolato 3 femmine e 1 maschio, di età compresa tra 8 mesi e 8 anni. Tutti i pazienti hanno avuto un esordio di crisi epilettiche entro l'anno di vita. I tipi di crisi più frequenti sono spasmi epilettici, crisi toniche, focali e tonico-cloniche generalizzate. I farmaci anticrisi tentati sono plurimi e l'associazione più frequente è cenobamato con carbamazepina e clobazam, assunti da tre pazienti su 4. Tutti i pazienti hanno riportato una riduzione delle crisi epilettiche in frequenza ed intensità, oltre ad un ridotto utilizzo dei farmaci salvavita al bisogno. Non sono stati riscontrati effetti collaterali tali da dover ridurre o sospendere il cenobamato.

Il cenobamato mostra un potenziale beneficio nel controllo delle crisi in pazienti con mutazioni SCN2A/SCN8A, pur evidenziando risposte variabili e sottolineando la necessità di ulteriori studi per confermare questi risultati.

Bibliografia

1. Reynolds C, King MD, Gorman KM. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117-122. doi:10.1016/j.ejpn.2019.12.016
2. Hammer MF, Xia M, Schreiber JM. SCN8A-Related Epilepsy and/or Neurodevelopmental Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 25, 2016.
3. Schmitz B, Lattanzi S, Vonck K, Kälviäinen R, Nashef L, Ben-Menachem E. Cenobamate in refractory epilepsy: Overview of treatment options and practical considerations. *Epilepsia Open.* 2023;8(4):1241-1255. doi:10.1002/epi4.12830

Mutazione del gene *CSNK1E* come nuova possibile causa di encefalopatia epilettica nei lattanti: un caso clinico.

M. Vedana¹, L. Dusi¹, B. Frassine³, J. Galli^{1,3}, E. M. Fazzi^{1,3}, P. Accorsi^{2,3}, L. Giordano²

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

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

³ ASST Spedali Civili di Brescia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Le cause note di encefalopatie epilettiche possono essere genetiche, malformative o acquisite. Recentemente, mutazioni del gene *CSNK1E*, codificante per la casein kinase 1-epsilon (CK1ε), sono state associate a disturbi neurologici, ma il ruolo nelle encefalopatie epilettiche e di sviluppo è poco chiaro. L'unico caso precedentemente riportato in letteratura di encefalopatia epilettica associata a *CSNK1E* presenta una concomitante mutazione di *STXBP1*, rendendo incerta la responsabilità esclusiva di *CSNK1E*.

Presentiamo il caso clinico di un lattante maschio con anamnesi gravidica, peripartum e patologica remota muta. A 4 mesi di vita, esordio di spasmi epilettici, regressione psicomotoria e ipsaritmia all'EEG. La terapia farmacologica con Vigabatrin e ACTH apportava un miglioramento clinico ed elettroencefalografico progressivo. Negativi gli esami metabolici e strutturali, mentre il sequenziamento dell'esoma identificava una mutazione de novo del gene *CSNK1E* (c.292dupC), non precedentemente descritta in letteratura.

Il gene *CSNK1E* è coinvolto in patologie psichiatriche e del neurosviluppo, oltre che in ambito oncologico, tuttavia il suo ruolo nelle encefalopatie epilettiche resta poco chiaro. Il nostro caso risulta la prima segnalazione che correla la mutazione genica di *CSNK1E* con un'encefalopatia epilettica, vista la negatività degli altri accertamenti eseguiti. La variante riscontrata, non riportata nei principali database genetici, potrebbe alterare la funzione della CK1ε e contribuire alla patogenesi dell'encefalopatia.

Questo caso suggerisce un possibile ruolo di *CSNK1E* nelle encefalopatie epilettiche. Studi funzionali della proteina CK1ε sono necessari per confermare il meccanismo patogenetico e supportare la diagnosi genetica di pazienti con encefalopatia epilettica idiopatica.

Biografia

1. Chen X, Jin J, Wang Q, Xue H, Zhang N, Du Y, Zhang T, Zhang B, Wu J, Liu Z. A de novo pathogenic *CSNK1E* mutation identified by exome sequencing in family trios with epileptic encephalopathy. *Hum Mutat.* 2019 Mar;40(3):281-287. doi: 10.1002/humu.23690. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30488659.
2. Oliver KL, Scheffer IE, Bennett MF, Grinton BE, Bahlo M, Berkovic SF. *Genes4Epilepsy: An epilepsy gene resource.* *Epilepsia.* 2023 May;64(5):1368-1375. doi: 10.1111/epi.17547. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36808730; PMCID: PMC10952165.
3. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):304-16. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597089.

Poster

EPILETTOLOGIA SPERIMENTALE

Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) per studiare la morfologia neuronale, il profilo di espressione genica e l'elettrofisiologia nelle varianti patogenetiche del gene ZEB2

E. Ricci^{1,2}, I. Musante³, G. Gorrieri³, S. Tamburro³, A. Fetta^{4,5}, I. Viganò¹, M.P. Canevini^{1,2}, F. Zara^{3,6}, D.M. Cordelli^{4,5}, P. Scudieri^{3,6}

¹ Neurologia dell'Età Evolutiva, Centro Regionale Epilessia, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

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

³ Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁴ UO Neuropsichiatria dell'età Pediatrica IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC) Università degli Studi di Bologna

⁶ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Scienze Materno Infantili (DiNOGMI), Università di Genova

È stato descritto un fenotipo elettroclinico caratteristico della sindrome di Mowat Wilson (MWS), condizione correlata all'aploinsufficienza di ZEB2. L'etiologia dell'epilessia nella MWS riconosce una chiara origine genetica, indipendente dalle possibili malformazioni cerebrali associate. Il meccanismo patogenetico responsabile dell'epilessia nelle varianti di ZEB2 è stato finora studiato attraverso modelli murini. Il nostro studio si è proposto invece di indagarlo caratterizzando la morfologia, il profilo di espressione genica e l'elettrofisiologia dei neuroni ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) di pazienti con varianti patogenetiche di ZEB2.

Sono state dapprima generate linee iPSC mediante riprogrammazione di PBMC (cellule mononucleari del sangue periferico) di 4 pazienti e 2 controlli abbinati per età/sex. I controlli di qualità hanno valutato la morfologia, la perdita di fattori di riprogrammazione, i marcatori di stato indifferenziato, l'analisi della pluripotenza e l'analisi genetica. Sono stati poi ottenuti progenitori neurali di cui è stata studiata la morfologia e la trascrittoma. Infine, abbiamo differenziato i neuroni e testato la loro morfologia, i profili di espressione e l'elettrofisiologia.

I modelli neurali iPSC derivati sono risultati affidabili. Le cellule ZEB2 mutate mostrano differenze rispetto ai controlli sia nella morfologia che nei profili trascrittomici. In particolare, è alterata l'espressione di geni chiave legati all'epilessia (es: CACNB1, KCNN3, GABBR2). La severità dell'alterazione morfologica è correlata in modo proporzionale all'entità della compromissione trascrittomica.

Questa ricerca fornisce dati innovativi che ci orientano nella comprensione del meccanismo alla base dell'epilessia nei neuroni ZEB2 mutati, avvicinandoci potenzialmente a future strategie di terapia di precisione.

Bibliografia

1. Ricci E. et al Further delineation and long-term evolution of electroclinical phenotype in Mowat Wilson Syndrome. A longitudinal study in 40 individuals. *Epilepsy Behav.* 2021 Oct 4;124:108315.
2. Cordelli D.M. et al, Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013 Feb; 161A (2): 273-84

Predire l'efficacia del Cenobamato attraverso biomarcatori elettroencefalografici computazionali

C. Tanzarella¹, S. Fittante¹, R. Charles³, W. Woldman², E. Rosati²

¹ Università di Firenze, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino,

² Ospedale Universitario Careggi, SOD Neurologia d'Urgenza, Firenze

³ Neuronostics Ltd, Bristol, Regno Unito

L'epilessia farmaco-resistente (DRE) colpisce circa il 30% dei pazienti con epilessia (1). Il Cenobamato (CNB) ha dimostrato un'elevata efficacia come terapia aggiuntiva nella DRE focale (2). Lo scopo di questo studio osservazionale, retrospettivo è di indagare la capacità di un set di biomarcatori EEG computazionali di predire l'efficacia del CNB e l'effetto del farmaco sull'EEG.

Sono stati analizzati i tracciati EEG standard a 19 canali di 40 pazienti con DRE focale, afferenti all'Ospedale Careggi di Firenze, registrati prima (n=40) e dopo (n=34/40) l'introduzione del CNB. Neuronostics (3) ha calcolato otto biomarcatori computazionali (spettrali [n=2], basati su rete [n=4] e basati su modello di rete [n=2]). I pazienti sono stati divisi in responder (riduzione della frequenza delle crisi >50%) e non responder a 3, 6, 9, 12 mesi di follow-up. Per predire o correlare la risposta al CNB sono stati utilizzati modelli di machine learning.

I biomarcatori registrati al baseline hanno predetto la risposta dei pazienti al CNB con un'accuratezza bilanciata del 72,7%, 73,6%, 73,5% e 77,0% rispettivamente a 3, 6, 9 e 12 mesi.

Le variazioni nei biomarcatori dall'EEG basale al follow-up si sono rivelate correlate con la risposta a 3, 6, 9 e 12 mesi con accuratezze bilanciate del 67%, 63%, 77,7% e 79,2% rispettivamente.

Questi risultati suggeriscono che il set di biomarcatori EEG identificato potrebbe essere utile sia come predittore dell'efficacia del CNB sia come indicatore della risposta clinica, ponendo le basi per una terapia mirata nei pazienti con DRE.

Bibliografia

1. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci.* 2023;452. doi:10.1016/j.jns.2023.120766
2. Steinhoff BJ, Georgiou D, Intravooth T. The cenobamate KORK study—A prospective monocenter observational study investigating cenobamate as an adjunctive therapy in refractory epilepsy, with comparisons to historical cohorts treated with add-on lacosamide, perampanel, and brivaracetam. *Epilepsia Open.* 2024;9(4):1502-1514. doi:10.1002/epi4.12992
3. www.neuronostics.com

Poster

GENETICA

Alterazioni respiratorie peri-critiche in pazienti con epilessia focale e varianti patogene dei geni della via di mTOR

M. Burani^{1,2}, G. Giovannini², N. Orlandi^{1,2}, M. Pugnaghi², L. Taruffi^{1,2}, S. Scolastico^{1,2}, A. Ballerini¹, A.E. Vaudano^{1,2}, G.M. Duma³, F. Mambretti³, P. Bonanni³, S. Meletti^{1,2}

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

² Unità di Neurofisiologia Clinica e Centro Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU di Modena

³ Unità di Epilessia, IRCCS E. Medea Scientific Institute, Conegliano

Tra le eziologie di epilessia focale con o senza malformazione corticale sono note le mutazioni dei geni del complesso GATOR1, formato da NPLR3, NPLR2 e DEPDC5, che determinano l'over-espressione di mTORC1. Recenti studi hanno evidenziato l'associazione tra l'apnea centrale critica e post-critica (ICA) e varianti patogene di DEPDC5^{1,2,3}.

Abbiamo analizzato i dati di 134 pazienti appartenenti a due coorti indipendenti con diagnosi di epilessia focale che sono stati sottoposti a monitoraggio video-EEG di lunga durata con poligrafia cardiorespiratoria. Ai pazienti di cui non è emersa una eziologia strutturale (MRI-negativi) è stato quindi offerto di sottoporsi al test genetico (pannello NGS).

In 65 pazienti abbiamo registrato almeno 1 crisi con ICA e desaturazione, e 27 di essi (42%) appartenevano al gruppo MRI-negativi. Il pannello NGS è stato richiesto per 21 soggetti con ICA e in 9 di questi (43%) è emersa una variante patogena a carico di geni della via di mTOR (5 DEPDC5, 3 NPLR3, 1 mTOR). Nei soggetti senza ICA in cui è stata eseguita analisi genetica (n= 13) non sono state individuate varianti patogene.

I nostri risultati confermano che alterazioni di geni coinvolti nella via di mTOR (non solo di DEPDC5) sono frequenti in pazienti con ICA e sottolineano il potenziale rischio di SUDEP in questa popolazione di pazienti. Questi risultati sottolineano inoltre l'importanza della poligrafia respiratoria durante il monitoraggio video-EEG per documentare la presenza di apnea critica.

Bibliografia

1. Baulac S. mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies. *Prog Brain Res.* 2016; 226:61-79. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.04.013. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27323939.
2. Meletti S, Duma GM, Burani M, Danieli A, Giovannini G, Osanni E, Micalizzi E, Mambretti F, Pugnaghi M, Vaudano AE, Bonanni P. Ictal and Postictal Central Apnea in DEPDC5-Related Epilepsy. *Neurol Genet.* 2024 Aug 12;10(5):e200183. doi: 10.1212/NXG.0000000000200183. PMID: 39376210; PMCID: PMC11458130.
3. Lam HW, Patodia S, Zeicu C, Lim YM, Mrzyglod A, Scott C, Oliveira J, De Tisi J, Legouhy A, Zhang H, Koepp M, Diehl B, Thom M. Quantitative cellular pathology of the amygdala in temporal lobe epilepsy and correlation with magnetic resonance imaging volumetry, tissue microstructure, and sudden unexpected death in epilepsy risk factors. *Epilepsia.* 2024 Aug;65(8):2368-2385. doi: 10.1111/epi.18033. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38837385.

Epilessia e mutazione di DYNC1H1: un caso clinico.

A. Cambareri, F. Lozza, L. Collimedaglia, G. Motta, L. Mazzini, G. Strigaro

Centro Epilessie, Clinica Neurologica, AOU “Maggiore della Carità” e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Varianti patogenetiche del gene DYNC1H1, che codifica per la catena pesante 1 della dineina citoplasmatica 1, sono associate ad un ampio spettro fenotipico che va da un coinvolgimento esclusivamente neuromuscolare a disturbi dello sviluppo neurologico. Obiettivo è descrivere un fenotipo caratterizzato da epilessia.

Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura.

Presentiamo il caso di BG, maschio di 19 anni, con ritardo dello sviluppo psicomotorio ed esordio di crisi a 8 anni, seguito per encefalopatia epilettica e dello sviluppo ad esordio infantile presso altro centro. QI 79. Le crisi sono polimorfe, a tipo spasmo e crisi con caduta, anche riflesse a frequenza plurisettimanale.

Concomitano crisi più lievi, plurigiornaliere, caratterizzate da mioclonie del mento. RM encefalo negativa per alterazioni strutturali. Pannello NGS epilessia e disabilità intellettiva che dimostra una variante probabilmente patogenetica de novo, in eterozigosi, del gene DYNC1H1 (c.1098G>T). Short-term Video-EEG che evidenzia frequenti anomalie epilettiformi diffuse intercritiche e critiche, associate a mioclonie del labbro-mento e restrizione della coscienza. In terapia anticrisi con felbamato, cannabidiolo, lamotrigina e clonazepam.

In letteratura sono descritti casi di mutazione di DYNC1H1 caratterizzati da ampio spettro fenotipico, che comprende frequenti malformazioni dello sviluppo corticale, epilessia spesso farmaco-resistente, neuropatia assonale motoria, disordini del movimento e ritardo del neurosviluppo con disabilità intellettiva da lieve a grave.

Il caso presentato è un fenotipo caratterizzato da epilessia farmaco-resistente con crisi polimorfe in assenza di note malformazioni dello sviluppo corticale.

Bibliografia

1. Cuccurullo C et al. Clinical features and genotype–phenotype correlations in epilepsy patients with de novo DYNC1H1 variants. *Epilepsia*. 2024;65(9):2728-50.

Disturbo del neurosviluppo ed epilessia in paziente con mutazione del gene ATN1 – Case Report

V. Cocca, M. Rubino, N. Simeone, L. Bilo, A. Coppola

U.O.S.D. Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontomastologiche, Università Federico II, Napoli

Il disturbo del neurosviluppo correlato al gene ATN1 è caratterizzato da ritardo nello sviluppo psicomotorio e disabilità intellettiva. Altre caratteristiche includono ipotono, malformazioni cerebrali, epilessia, disturbi visivi, perdita dell'udito e difficoltà ad alimentarsi e respiratorie. Possono coesistere malformazioni cardiache e renali.

V-EEG, NGS (pannello Encefalopatie Epiletiche), RM encefalo

F. 15 anni. Lieve disabilità intellettiva. Esordio delle crisi a 3 anni con assenze. Inizia terapia con VPA, cui viene aggiunta ETS ottenendo un totale controllo fino ai 12 anni, quando ha presentato crisi tonico-cloniche generalizzate anche prolungate. Da allora segnalata lieve difficoltà scolastica. Le crisi sono state nuovamente controllate grazie all'associazione di LTG e LEV. All'esame fisico mostra solo dismetria bilaterale. Dall'NGS per encefalopatie epiletiche emerge una variante rara patogena in eterozigosi del gene ATN1 [c.2306delA(esone 6) p.(His769Profs*71)]. LA RM encefalo è risultata nella norma. All'EEG anomalie temporo-occipitali bilaterali.

Il fenotipo clinico risulta in parte compatibile con i casi descritti in letteratura relativamente al quadro neurologico comportante epilessia e disabilità intellettiva. Tuttavia, non sono state riscontrate le tipiche alterazioni all'imaging cerebrale (atrofia cerebrale e vermiciana; agenesia corpo calloso; malformazione sviluppo corticale), né malformazioni cardiache e renali. Il follow up a lungo termine sarà importante per individuare l'insorgenza di altri sintomi e segni associati alla condizione. La descrizione di altri casi potrebbe aiutare a delineare le correlazioni genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Fowzan Alkuraya et al. (2022) ATN1-Related Neurodevelopmental Disorder

Encefalopatia di sviluppo con Epilessia in tre casi di pazienti con mutazione eterozigote de novo di DYRK1A

M. D'Ambrosio, V. Augusta, L. Castellini, M. Malaspina, A. Di Nardi, M. Perulli, M. Picilli, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, I. Contaldo, C. Veredice, D.I. Battaglia

Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Varianti patogenetiche di DYRK1A si associano a facies caratteristica, microcefalia, disturbi del neurosviluppo, convulsioni febbrili ed epilessia generalizzata. Nei pochi pazienti descritti vi è scarso dettaglio sul fenotipo epilettologico.

Descriviamo tre casi di pazienti con varianti patogenetiche de novo.

Esordio critico con crisi febbrili complesse tra dodici e ventiquattro mesi; successivamente comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate, in apiressia o in febbre, a frequenza plurimensile, in un caso associate a crisi focali motorie e crisi tipo assenza. Avvio di terapia anticrisi con valproato (due casi), levetiracetam (un caso), tra i ventiquattro e trentasei mesi, con iniziale buon controllo. All'obiettività microcefalia con aspetto brachicefalico, atipie socio-relazionali, deficit neurolinguistici, impaccio grosso-fino-motorio, disabilità intellettiva lieve-moderata. All'elettroencefalogramma attività elettrica cerebrale nella norma nelle fasi intercritiche (due casi), anomalie epilettiformi plurifocali e diffuse in addormentamento e sonno (un caso). Dato neuroradiologico aspecifico: esiti gliotici, lieve ventricolomegalia. Venivano avviate indagini genetiche con successiva diagnosi. Al follow-up, due pazienti trattati con valproato in silenzio critico dai 7 anni, età attuale 10 e 15, una con levetiracetam in silenzio critico dai 12 anni, età attuale 16.

Pur presentando alcune caratteristiche cliniche sovrapponibili a quanto già noto, uno dei tre casi presentati amplia lo spettro fenotipico per la presenza di crisi focali responsive al valproato. Dati elettroclinici indirizzano verso una GABApatia con suscettibilità febbrile e buona risposta al valproato. La caratterizzazione di un fenotipo elettroclinico tipico per la sindrome può favorire l'interpretazione delle indagini genetiche, ottimizzare strategie terapeutiche disponibili e integrare dati preclinici nella ricerca di una terapia di precisione.

Bibliografia

1. van Bon BWM, Coe BP, de Vries BBA, Eichler EE. DYRK1A Syndrome. 2015 Dec 17 [updated 2021 Mar 18]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 26677511.
2. Courcet JB, Faivre L, Malzac P, Masurel-Paulet A, Lopez E, Callier P, Lambert L, Lemesle M, Thevenon J, Gigot N, Duplomb L, Ragon C, Marle N, Mosca-Boidron AL, Huet F, Philippe C, Moncla A, Thauvin-Robinet C. The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet*. 2012 Dec;49(12):731-6. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101251. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23099646.
3. Okazaki T, Yamada H, Matsuura K, Kasagi N, Miyake N, Matsumoto N, Adachi K, Nanba E, Maegaki Y. Clinical course of epilepsy and white matter abnormality linked to a novel DYRK1A variant. *Hum Genome Var*. 2021 Jul 12;8(1):26. doi: 10.1038/s41439-021-00157-7. PMID: 34253714; PMCID: PMC8275604.

Le delezioni di CSNK2B sono un meccanismo patogenetico raro, complesso e sotto-diagnosticato della Sindrome di Poirier-Bienvenu

A. De Dominicis¹, F. Picci Sparascio², F. Stregapede², L. de Palma¹, A. Terracciano², S. Di Tommaso², G. Catino², A. Novelli², M. Trivisano¹, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e dei Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Full Member of European Reference Network EpiCARE, Roma

²Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Citogenomica Traslazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Varianti patogenetiche in eterozigosi nel gene CSNK2B sono associate alla sindrome di Poirier-Bienvenu (POBINDS), clinicamente caratterizzata principalmente da epilessia, ritardo di sviluppo, disabilità intellettiva e anomalie facciali [1]. Sono stati ad oggi riportati circa 91 pazienti, la maggior parte dei quali presenta varianti a singolo nucleotide. Le delezioni che coinvolgono CSNK2B sono raramente descritte [2,3]. È stata eseguita una Chromosomal Microarray Analysis (CMA) come test di primo livello, seguita dal sequenziamento dell'esoma clinico (CES). L'analisi dei dati è stata effettuata attraverso il sistema DRAGEN Enrichment, con una pipeline integrativa per il rilevamento delle variazioni del numero di copie (CNV), utilizzando un approccio basato sul fenotipo tramite il software di analisi GeneYx. I risultati molecolari sono stati validati mediante real time PCR e sequenziamento dell'intero genoma.

Riportiamo due pazienti con epilessia e ritardo dello sviluppo. L'analisi di CMA ha mostrato una bassa affidabilità a causa dei limiti di risoluzione della tecnica, sia per la dimensione che per la complessità della regione interessata. L'analisi CES ha permesso di identificare una delezione eterozigote nella regione 6p21.33, coinvolgente il gene CSNK2B, de novo nel paziente 1 e ereditata dalla madre con epilessia nel paziente 2.

Le delezioni del gene CSNK2B sono state raramente riportate in letteratura scientifica, ma la loro frequenza potrebbe essere sottostimata se utilizzato un approccio diagnostico standard [2,3]. Ciò suggerisce che una pipeline integrativa per il rilevamento delle CNV nell'analisi dei dati CES potrebbe migliorare la resa diagnostica per i disturbi del neurosviluppo correlati a CSNK2B.

Bibliografia

1. Lippa N, Mulhern M, Ernst Florido M, Earley C, Sands TT. CSNK2B-Related Neurodevelopmental Disorder. 2024 Sep 5. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
2. Ohashi I, Kuroda Y, Enomoto Y, Murakami H, Masuno M, Kurosawa K. 6p21.33 Deletion encompassing CSNK2B is associated with relative macrocephaly, facial dysmorphism, and mild intellectual disability. Clin Dysmorphol. 2021 Jul 1;30(3):139-141. doi: 10.1097/MCD.0000000000000372.
3. Zhang X, Lu H, Ji Y, Sun W. Case report: Novel deletions in the 6p21.33 involving the CSNK2B gene in patients with Poirier-Bienvenu neurodevelopmental syndrome and literature review. Front Med (Lausanne). 2024 Oct 18;11:1441573. doi: 10.3389/fmed.2024.1441573.

La presentazione fenotipica di pazienti in età adulta con encefalopatia epilettica e dello sviluppo correlata a varianti del gene IQSEC2

C. Ferrazzoli¹, C. Dühning Fenger², M. Legac², T. B. Hammer², A. Bayat², M. Nikanorova², R.S. Møller^{2,3,4}, F. Placidi¹, G. Rubboli^{2,3,5}

¹ Centro per l'Epilessia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

² Department of Epilepsy Genetics and Precision Medicine, Danish Epilepsy Center, Member of the European Reference Network EpiCARE, Dianalund, Denmark.

³ Member of the European Reference Network EpiCARE

⁴ Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark, Odense 5230 Denmark

⁵ Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁶ Amplexa Genetics, Odense, Denmark

Nel nostro studio descriviamo l'evoluzione in età adulta dell'encefalopatia epilettica e dello sviluppo (DEE) correlata all'IQSEC2.

Abbiamo raccolto le caratteristiche fenotipiche di 5 pazienti con DEE-correlata a IQSEC2 ottenute dalle cartelle cliniche digitali provenienti dal Danish Epilepsy Center.

Questo studio descrive i fenotipi elettroclinici di cinque nuovi pazienti adulti (4 maschi, 1 femmina, età > 16 anni) con encefalopatia IQSEC2-correlata. Tutti i pazienti maschi hanno presentato un esordio delle crisi nella prima infanzia, la paziente di sesso femminile durante l'adolescenza. Le crisi erano polimorfiche. Tre dei pazienti maschi hanno mostrato quadri elettroencefalografici simili, caratterizzati da un'attività delta bifrontale monomorfa subcontinua con anomalie epilettiformi, e un fenotipo clinico peggiore. Un paziente maschio ha presentato un'EEG normale durante l'adolescenza e un fenotipo clinico più lieve rispetto agli altri che potrebbe essere dovuto a una variante in grado di generare un codone di terminazione prematuro. L'EEG della paziente non ha mostrato anomalie epilettiformi. All'ultima valutazione la maggior parte dei pazienti presentava un certo grado di ritardo nello sviluppo neurologico e la maggior parte dei pazienti maschi (3/5) era non deambulante e non verbale. La paziente di sesso femminile ha un linguaggio scarno e può camminare autonomamente. Nessun paziente presentava lesioni epilettogene evidenti alle neuroimmagini.

La progressione in età adulta nei pazienti con IQSEC2 può variare e la relazione genotipo-fenotipo è influenzata dall'effetto delle varianti sulla funzione della proteina. L'attività frontale delta può essere un reperto neurofisiologico comune nei casi con un fenotipo clinico più grave.

Bibliografia

1. Mignot C, McMahon AC, Bar C, Campeau PM, Davidson C, Buratti J, et al. IQSEC2-related encephalopathy in males and females: a comparative study including 37 novel patients. *Genetics in Medicine*. 2019 Apr;21(4):837–49.
2. Mastrangelo M, Greco C, Tolve M, Bartolini E, Russo A, Nicita F, et al. Epilepsy phenotypes across the different age-ranges in IQSEC2-related encephalopathy: An Italian multicentre retrospective cohort study. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2024 Jul;119:119–27.
3. Leoncini S, Boasiako L, Lopercolo D, Altamura M, Fazzi C, Canitano R, et al. Natural Course of IQSEC2-Related Encephalopathy: An Italian National Structured Survey. *Children*. 2023 Aug 24;10(9):1442.

Correlazione genotipo-fenotipo di nuove varianti in SCN1A selezionate dal Registro Italiano della Sindrome di Dravet

P. Imbrici¹, G. Dinoi¹, D. Mei², C. Arigliano¹, I. Canfora¹, E.M. Rubino¹, E. Parrini², E. Conte¹, S. Balestrini², A. De Luca¹, V. Sciricchio³, A. Liantonio¹, R. Guerrini²,

¹ Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari

² Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico "A. Meyer" IRCSS - Università di Firenze

³ Centro Epilessia Infantile ed EEG, Ospedale San Paolo di Bari

Le varianti del gene SCN1A, che codifica il canale del sodio Nav1.1, sono associate ad un ampio spettro di epilessie, dalla forma lieve GEFS+ alla grave sindrome di Dravet (DS). Queste mutazioni possono causare perdita di funzione (LoF), guadagno di funzione (GoF) o un effetto misto, determinando una variabilità fenotipica e di risposta ai trattamenti. Gli studi funzionali sono fondamentali per correlare genotipo e fenotipo e per ottimizzare la terapia, evitando farmaci controindicati. Abbiamo selezionato dal registro italiano Residras sette varianti di SCN1A: R1634Q e F984L (DS), V1339A, A1940S e F773L (GEFS+), Q3H (epilessia generalizzata) e N1327H (epilessia focale). Questo studio ha l'obiettivo di caratterizzare i canali mutati per chiarirne i meccanismi patogenetici e ottimizzare la terapia.

I canali mutanti e wild-type (WT) sono stati espressi in cellule HEK293 e analizzati con la tecnica del patch-clamp.

Le varianti R1634Q, F984L e V1339A hanno spostato negativamente la voltaggio-dipendenza dell'inattivazione rapida di +16, +10 e +7 mV rispetto al WT. F773L ha effetti molto lievi sulle cinetiche di inattivazione rapida, mentre A1940S non ha mostrato effetti significativi. Le analisi di Q3H e N1327H sono in corso.

R1634Q e F984L mostrano evidente LoF, coerente con il fenotipo DS, suggerendo di evitare bloccanti dei canali del sodio. V1339A e F773L presentano un fenotipo biofisico lieve, tipico della GEFS+. Questi dati evidenziano il ruolo cruciale degli studi funzionali nella comprensione dei meccanismi molecolari e nella personalizzazione del trattamento delle epilessie legate a SCN1A.

Bibliografia

- 1. Guerrini et al., Physiol. Rev., 2023*
- 2. Balestrini et al., Epilepsia Open, 2023*

Un caso di Encefalopatia Epilettica con Punta-onda continue durante il sonno: espansione del fenotipo dei disordini CACNA1E-relati

M. Malaspina¹, L. Castellini¹, A. Di Nardi¹, M. Picilli¹, M.L. Gambardella¹, M. Perulli¹, V. Augusta¹, M. D'Ambrosio¹, F. Ruggiero¹, D. Mei², D.I. Battaglia¹

¹ Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, IRCCS - Università Cattolica del Sacro Cuore

² Laboratorio di Neurogenetica, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Meyer

Varianti di CACNA1E sono causative di Encefalopatia di sviluppo ed epilettica caratterizzata da epilessia farmacoresistente ad esordio precoce (tipicamente spasmi, crisi focali motorie), disabilità intellettiva (DI) profonda, ipotonia severa, tetraplegia, disturbo del movimento. Recentemente il fenotipo si sta ampliando includendo anche disordini del neurosviluppo e del movimento senza epilessia.

Presentiamo una bambina, 8 anni, con regolare sviluppo motorio, ritardo del linguaggio, familiarità per sordità neurosensoriale. Esordio epilessia a 4 anni, 10 mesi con crisi febbrile focale clonica con evoluzione bilaterale. All'EEG anomalie tipo Punta-Onda multifocali attivate dal sonno. Si avviava Valproato con beneficio fino a 6 anni quando esordivano assenze atipiche pluriquotidiane e peggioramento comportamentale. Il video-EEG notturno documentava Punta-Onda diffuse e continue in sonno; si registravano assenze atipiche. Inserito Levetiracetam in add-on, inefficace, poi Etosuccimide con rapido silenzio critico, miglioramento del comportamento e miglioramento dell'EEG (sporadiche anomalie multifocali in sonno). RM encefalo: ridotta lunghezza del corpo calloso. Valutazioni cognitive: a 4 anni QI-NV 78 (LEITER-3); a 7 anni (6 mesi dopo miglioramento EEG) QIT 47 (WISC-IV). Analisi genetiche: Array-CGH negativo, Pannello NGS-epilessia: CACNA1E c.587G>T(p.Arg196Leu), variante missenso, eterozigote, de novo, coinvolgente Segmento 4 del dominio I, non descritta in letteratura.

Questo caso contribuisce ad ampliare lo spettro dei disordini CACNA1E-relati, includendo anche casi senza DI profonda o disturbi motori, con D/EE-SWAS. La patogenesi di D/EE-SWAS potrebbe implicare il coinvolgimento di CaV2.3 (codificato da CACNA1E) nei circuiti talamo-corticali, come studiato in modelli murini. L'interessamento del sensore di voltaggio S4 potrebbe inoltre essere spunto per studi funzionali di correlazione genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. *Epilepsy Curr.* 2019 May-Jun;19(3):199-201. doi: 10.1177/1535759719845324. Epub 2019 May 7. Calcium Channel Dysfunction in Epilepsy: Gain of CACNA1E Gemma L Carvill PMID: 31064215, PMCID: PMC6610379, DOI: 10.1177/1535759719845324
2. 2018 Nov 1;103(5):666-678. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.006. Epub 2018 Oct 18. De Novo Pathogenic Variants in CACNA1E Cause Developmental and Epileptic Encephalopathy with Contractures, Macrocephaly, and Dyskinesias
3. Zaman T, Lee K, Park C, Paydar A, Choi JH, Cheong E, Lee CJ, Shin HS. Cav2.3 channels are critical for oscillatory burst discharges in the reticular thalamus and absence epilepsy. *Neuron.* 2011 Apr 14;70(1):95-108. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.042. PMID: 21482359.

Variante rara del gene ZNF711 correlata allo sviluppo di epilessia in pazienti con X-linked intellectual disability

N. Simeone, M. Rubino, A. Coppola

U.O.C. di Neurologia e Centro per l'Epilessia, D.A.I. Rete Tempo Dipendente: Stroke, Urgenze chirurgiche e Trauma, Università Federico II, Napoli

Tra i geni apparentemente coinvolti nello sviluppo di disabilità intellettiva, varianti rare del gene ZNF711 sono state descritte come rara causa di non-syndromic XLID ed autismo. Il gene a localizzazione Xq21.1-q21.2, codifica per una proteina zinc-finger, a funzione sconosciuta, probabilmente implicata nell'attivazione trascrizionale di specifiche sequenze di DNA. Presentiamo un caso di epilessia focale farmacoresistente e disturbo dello spettro autistico associato a sostituzione p.Ile22Thr.

V-EEG, RM encefalo, Sequenzialmente esomico.

G., 18 anni. Familiarità: fratello (13 aa) autistico. Dai 18 mesi scarso contatto visivo e arresto dell'acquisizione del linguaggio. Esordio delle crisi (CTCG) a 13 anni. Attualmente rare crisi tonico-verse con staring, perdita della consapevolezza e mioclonie palpebrali. RM encefalo (13aa): incompleta inversione dell'ippocampo di sinistra. QI:87. V-EEG: anomalie epilettiformi tipo punta/polipunta onda, multifocali, a maggior espressione temporo-occipitale (destra>sinistra) con tendenza alla diffusione. Attività di fondo nei limiti. Tale attività parossistica si è notevolmente ridotta a seguito degli aggiustamenti terapeutici.

Esoma: ZNF11 c65T>C (p.Ile22Thr), presente anche nel fratello (autismo, anomalie EEG) e nella madre (sana). Attualmente presenta solo brevi crisi focali a frequenza mensile ed è in trattamento con VPA, LCM, CLB.

Il fenotipo clinico risulta in parte sovrapponibile ai casi descritti con disturbo dello spettro autistico e lieve ID. Al contrario degli altri casi non si riscontrano dismorfismi facciali.¹ In particolare, ad oggi, la sostituzione p.Ile22Thr risulta l'unica variante associata ad epilessia descritta in un'altra coppia di fratelli².

Bibliografia

1. Ilse M. van der Werf et al. (2017) *Mutations in two large pedigrees highlight the role of ZNF711 in X-linked intellectual disability*
2. Michele Minerva et al. (2025) *Electroencephalographic and Epilepsy Findings in ZNF711 Variants: A Case Series of Two Siblings*

Poster

MISCELLANEA

Valutazione della frequenza dei disturbi del sonno nelle persone con epilessia: esperienza di un centro di terzo livello

I. Barbaro¹, M. Fernandes¹, M. Antonucci¹, F. Cirillo¹, G. Testone¹, S. Lattante¹, V. Frillocchi¹, S. Maio¹, L. Fernando¹, N.B. Mercuri¹, C. Liguori¹

¹ Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; UOC Neurologia, Policlinico "Tor Vergata", Roma

I disturbi del sonno sono una comorbidità estremamente frequente nelle persone con epilessia. Questo studio ha l'obiettivo di valutare soggettivamente la prevalenza dei disturbi del sonno, della depressione e dell'ansia nelle persone con epilessia seguite presso un centro di terzo livello.

Sono state arruolate persone con epilessia seguite presso il Centro per l'Epilessia del Policlinico Tor Vergata di Roma, che hanno compilato una serie di questionari per valutare: qualità del sonno (Pittsburgh Sleep Quality Index), insonnia (Insomnia Severity Index), rischio di apnee del sonno (Berlin Questionnaire), sonnolenza diurna (Epworth Sleepiness Scale), sindrome delle gambe senza riposo (International Restless Legs Syndrome Study Group Scale), cronotipo (Morningness-Eveningness Questionnaire), depressione (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy) ed ansia (Generalized Anxiety Disorder-7).

Risultati: Sono stati inclusi 357 pazienti (54,1% di sesso maschile), con un'età media di 50,75±19,16 anni. Il 55,4% (n=198) presentava almeno un disturbo del sonno. La maggioranza dei pazienti ha lamentato scarsa qualità del sonno (42,3%), a seguire l'insonnia (26,1%), il rischio di apnee del sonno (18,5%), la sindrome delle gambe senza riposo (7,6%) e la sonnolenza diurna (6,7%). Il 46,1% si è identificato come cronotipo mattutino. Il 21% dei pazienti ha riferito sintomi depressivi, il 17,7% sintomi ansiosi moderati-gravi.

Questo studio evidenzia l'elevata prevalenza di disturbi del sonno nelle persone con epilessia e sottolinea l'importanza di strumenti di screening adeguati per facilitarne l'identificazione e la gestione, in quanto i disturbi del sonno possono peggiorare la ricorrenza delle crisi, la compliance al trattamento ed esacerbare i sintomi neuropsichiatrici e cognitivi.

Bibliografia

1. *Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines* Lino Nobili 1 2, Birgit Frauscher 3, Sofia Eriksson 4, Steve Alex Gibbs 5, Peter Halasz 6, Isabelle Lambert 7 8, Raffaele Manni 9, Laure Peter-Derex 10 11, Paola Proserpio 12, Federica Provini 13 14, Al de Weerd 15, Liborio Parrino 16 DOI: 10.1111/jsr.13622
2. *Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy* J Layne Moore 1 2, Diego Z Carvalho 1 3, Erik K St Louis 4 5 6 7, Carl Bazil 8 DOI: 10.1007/s13311-021-01021-w

Temperatura ambientale ed anomalie elettroencefalografiche: studio esplorativo su epilessie generalizzate

E. Bartolini, C. Salluce, A. Almesberger, M. Cocciante, I. Minacapelli, G. Marinella

Dipartimento di Neuroscienze dell'età evolutiva, IRCCS Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)

Il cambiamento climatico ha un impatto rilevante sulla salute della popolazione mondiale. In particolare, l'aumento della temperatura media e dei giorni con temperature estreme può facilitare insorgenza e frequenza di crisi epilettiche (1-3). Nel nostro studio pilota intendiamo esplorare se la temperatura ambientale possa modulare la presenza di anomalie elettroencefalografiche interictali, intese come biomarker di diatesi epilettogena.

Studio esplorativo su 5 pazienti con epilessia generalizzata, in comorbidità con disabilità intellettiva di grado lieve e/o disturbo del linguaggio (M/F=2/3, età media=10,6+3,6 anni), sottoposti a monitoraggio elettroencefalografico prolungato. Abbiamo esplorato la correlazione fra temperatura misurata nella stanza di monitoraggio (HoBo Data Logger®) e numero di anomalie epilettiformi inter-ictali (Persyst software® con correzione manuale).

Durante i monitoraggi abbiamo registrato una temperatura mediana di 22,8°C (range 21,24-27,63), un numero medio punta-onda/minuto di 2.69. La visualizzazione scatterplot ha messo in evidenza una relazione non lineare. Abbiamo quindi esplorato un modello di regressione binomiale negativa con effetto fisso, includendo un termine quadratico per la temperatura. La temperatura ha avuto un effetto positivo significativo sul numero di eventi (stima = 6.973, $p < 0.001$), ma con una curvatura negativa rappresentata dal termine quadratico, confermando una relazione U-shaped. Il valore di temperatura per cui il numero di anomalie interictali è minimo è risultato 24,8°C.

Nel gruppo pilota in studio la temperatura ambientale è risultata significativamente correlata al numero di anomalie interictali con distribuzione U-shaped. L'estensione della popolazione permetterà di esplorare differenti tipi di epilessia, considerando anche parametri concomitanti come l'umidità relativa.

Bibliografia

1. Gulcebi, M. I., Bartolini, E., Lee, O., Lisgaras, C. P., Onat, F., Mifsud, J., Striano, P., Vezzani, A., Hildebrand, M. S., Jimenez-Jimenez, D., Junck, L., Lewis-Smith, D., Scheffer, I. E., Thijs, R. D., Zuberi, S. M., Blenkinsop, S., Fowler, H. J., Foley, A., Epilepsy Climate Change Consortium; Sisodiya, S. M. (2021). Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. *Epilepsy & Behavior*, 116, 107791. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107791>
2. Mills, J., Romagnolo, A., Battaglia, G., Eyal, S., Gulcebi, M. I., Macrohon, B., Sisodiya, S. M., Vezzani, A., & Climate Change Commission of the, I. (2024). Exploring the impact of climate change on epilepsy: Insights from the 15th European Epilepsy Congress. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.18208>
3. Sisodiya, S. M. (2023). Climate change and the brain. *Brain*, 146(5), 1731-1733. <https://doi.org/10.1093/brain/awado76>

L'analisi dell'Heart Rate Variability (HRV) mostra una riduzione dell'output vagale nei pazienti con stato epilettico che sviluppano la cardiomiopatia di Tako-Tsubo

C. Corniello^{1, 2}, S. De Angelis^{1, 2}, P. Quintieri^{1, 2}, F. Dono^{1, 2}, S. Cipollone^{1, 2}, G. Evangelista^{1, 2}, S. Consoli¹, M. Russo¹, F. Anzellotti^{1, 2}, S.L. Sensi¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara, Chieti

² Centro per l'Epilessia, Istituto di Neurologia, Ospedale Universitario "SS Annunziata", Università "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara

La cardiomiopatia di Tako-Tsubo (CTT) è una disfunzione sistolica transitoria del ventricolo sinistro, clinicamente simile a una sindrome coronarica acuta, la cui eziopatogenesi è classicamente associata a un'eccessiva stimolazione catecolaminergica in risposta a stress fisici o psicologici [1]. Evidenze recenti suggeriscono che condizioni neurologiche, tra cui lo stato epilettico (SE), possano predisporre allo sviluppo della CTT [2]. Questo studio mira a identificare, tramite l'analisi della Heart Rate Variability (HRV), possibili fattori in grado di fungere da predittori di disfunzione cardiaca e di cardiomiopatia di Tako-Tsubo nei pazienti con stato epilettico.

Sono stati inclusi tre pazienti che hanno sviluppato CTT immediatamente dopo un episodio di SE. L'analisi HRV è stata condotta su registrazioni elettrocardiografiche (ECG) della durata di 5 minuti, effettuate a riposo, durante e dopo lo SE. La variabilità della frequenza cardiaca è stata valutata utilizzando parametri nel dominio del tempo e della frequenza, nonché tramite analisi non lineari.

Durante lo stato epilettico, si è osservata una riduzione dell'output cardiaco vagale, evidenziata da una diminuzione dei parametri RMSSD, HF e SD1 e un aumento del rapporto LF/HF, indice di un incremento del tono simpatico, correlato a un rischio complessivo maggiore di mortalità. Una riduzione di tali alterazioni si è osservata alla risoluzione dello stato epilettico.

Le modificazioni dell'HRV sembrano riflettere uno disequilibrio autonomico tra gli stimoli simpatici e colinergici che regolano la motilità miocardica nei pazienti con SE e potrebbero rappresentare un utile indicatore precoce di disfunzione cardiaca, inclusa la CTT.

Bibliografia

1. Lau C, Chiu S, Nayak R, Lin B, Lee MS. Survival and risk of recurrence of takotsubo syndrome. *Heart*. 2021 Jul;107(14):1160-1166. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318028. Epub 2021 Jan 8.
2. Nandal S, Castles A, Asrar ul Haq M, et al Takotsubo cardiomyopathy triggered by status epilepticus: case report and literature review *BMJ Case Reports CP* 2019;12:e225924

Oltre le Crisi: I Fattori che Modellano lo Stress dei Caregiver nell'Epilessia Pediatrica

C. Correale², S. Cappelletti¹, M. Mercier¹, C. Falamesca¹, N. Pietrafusa¹, M. Trivisano¹, L. de Palma¹, F. Cirulli², N. Specchio^{1,3}

¹ UOC Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Full member of European Reference Network EpiCARE, Roma

² Centro per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³ University Hospitals, Leuven, Belgio

I genitori di bambini con epilessia sperimentano elevati livelli di stress. Tuttavia, il peso e i fattori che concorrono è ancora poco chiaro. Questo studio mira a identificare i principali predittori dello stress genitoriale, considerando variabili cliniche, cognitive e psicosociali, per sviluppare interventi di supporto mirati per caregiver.

Studio trasversale su 96 bambini con epilessia e 118 caregiver. Lo stress è stato valutato con il Parenting Stress Index – Short Form (PSI-SF), le abilità cognitive con test standardizzati (Wechsler o Matrici di Raven) e il comportamento con il Child Behavior Checklist (CBCL). L'analisi statistica include test non parametrici (Kruskal-Wallis e Mann-Whitney) con correzione di Bonferroni, modelli lineari generalizzati (GLM) per identificare predittori indipendenti e test Chi-quadro e Fisher per le associazioni categoriali.

Lo stress dei genitori è influenzato dal profilo cognitivo, in particolare i genitori di bambini con compromissione cognitiva moderata riportano livelli di stress più elevato ($p=0.02$). Anche la presenza di disturbi comportamentali è associata a maggior stress ($p<0.05$). Un basso livello di istruzione del genitore e la presenza di politerapia risultano fattori aggiuntivi rilevanti.

Lo stress nei caregiver è esacerbato dalle difficoltà cognitive e comportamentali del bambino, meno dalla gravità dell'epilessia. Anche il livello di istruzione dei genitori incide sui livelli di stress, probabilmente perché determina la possibilità o meno di accedere a risorse di coping e di supporto assistenziale.

Bibliografia

1. Cushner-Weinstein, S., Dassoulas, K., Salpekar, J. A., Henderson, S. E., Pearl, P. L., Gaillard, W. D., & Weinstein, S. L. (2008). Parenting stress and childhood epilepsy: The impact of depression, learning, and seizure-related factors. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.03.010>
2. Jakobsen, A. V., Møller, R. S., Nikanorova, M., & Elklit, A. (2020). The impact of severe pediatric epilepsy on experienced stress and psychopathology in parents. *Epilepsy & Behavior*, 113, 107538. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107538>
3. Reilly, C., Atkinson, P., Memon, A., Jones, C., Dabydeen, L., Das, K. B., Cross, J. H., Neville, B. G. R., Gillberg, C., & Scott, R. C. (2018). Parenting stress and perceived stigma in mothers of young children with epilepsy: A case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 89, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.016>

Descrizione di un caso di encefalite limbica da anticorpi anti lgi1: riflessioni sul decorso naturale della malattia e sull'inefficacia della terapia anti-crisi

V. Durante, L. Celli, I. D'Astore, P. Colella°, E. Leopizzi, S. Vergine, V. De Marco, A. Rini*

*UOC di Neurologia, Ospedale "A. Perrino" di Brindisi; *tecnico NFP UOC di Neurologia, Ospedale "A. Perrino" di Brindisi, ° UOC di Radiologia, Ospedale "A. Perrino" di Brindisi*

L'encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1 è caratterizzata da manifestazioni cliniche ad esordio acuto/subacuto quali alterazioni cognitive e comportamentali, iposodiemia, cadute, talora precedute da brevi crisi epilettiche spesso distoniche facio-brachiali.

Donna di 79 aa con esordio subacuto nel dicembre 2023 di stato confusionale, disorientamento, deficit mnemonici, cadute, brevi crisi distoniche facio-brachiali dx e sn, a consapevolezza integra, pluriquotidiane, precedute da paura/angoscia, diurne e morfeiche. L'esecuzione di RM encefalo senza mdc ("leucoaraiosi"), EEG ("sequenze lente FCT > sn") faceva porre diagnosi di "Crisi focali in cerebrovasculopatia". Veniva avviata terapia con levetiracetam e lacosamide, sospesa dopo pochi mesi per inefficacia. Remissione spontanea delle crisi dopo 8 mesi con lieve miglioramento del cognitivo. Giungeva alla nostra osservazione a gennaio 2025 per ricomparsa di grappoli di crisi distoniche, occorsi anche ad ottobre 2024. Le indagini eseguite, video-EEG (registrata crisi distonica facio-brachiale sn senza evidenza di modifiche EEG), RM encefalo (iperintensità in T2 temporo-mesiale bilaterale, priva di enhancement), TC total body (neoplasia ovarica dx), positività su liquor degli anticorpi anti-LGI1, facevano porre diagnosi di Encefalite limbica. Il ciclo steroideo (Metilprednisolone 5 gr) comportava risoluzione delle crisi distoniche e miglioramento del quadro neuropsichiatrico, in assenza di terapia anticrisi; seguiva rimozione della neoplasia (annessiectomia). L'encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1 risulta di non facile inquadramento, a causa della fluttuazione spontanea della sintomatologia. Una diagnosi precoce ed una tempestiva terapia immunomodulante condizionano il miglioramento della clinica, in particolare delle crisi epilettiche, senza necessità di terapia anticrisi, spesso inefficace.

Bibliografia:

1. Irani SR et al, "Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis" Ann Neurol 2011;69:892–900
2. Fregadolli Ferreira JH et al, "Recent advances in autoimmune encephalitis", Arq. Neuro-Psiquiatr. 2024;82(12): s00441793933
3. van Sonderen A et al, "From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time", Autoimmunity Reviews 15 (2016) 970–974

Epilessia associata a glioma: aspetti neurocognitivi e clinici in una coorte di pazienti sottoposti a chirurgia

C. Falamesca¹, C. Correale², S. Cappelletti¹, M. Mercier¹, L. de Palma¹, M. Trivisano¹, N. Pietrafusa¹, F. Cirulli², N. Specchio^{1,3}

¹ UOC Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Full member of European Reference Network EpiCARE, Roma

² Centro per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³ University Hospitals, Leuven, Belgio

L'epilessia è una manifestazione comune e precoce nei gliomi, per i quali la chirurgia rappresenta spesso il trattamento di prima scelta. Questo studio descrive le caratteristiche demografiche, istologiche, chirurgiche e neurocognitive dei pazienti con glioma ed epilessia sottoposti ad intervento presso la nostra Unità.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su 113 pazienti con glioma ed epilessia trattati chirurgicamente. I dati analizzati sono stati descritti in medie, mediane e percentuali.

La coorte include 47 femmine (41,59%) e 66 maschi (58,41%). L'età media all'esordio delle crisi è 8,5 anni (DS=5,16), mentre l'età media all'intervento è 11,3 anni (DS=6,83). Il tempo mediano intercorso tra l'esordio delle crisi e la chirurgia è 1,4 anni (DS=3,63). L'istologia più comune è glio-neuronale (59,65%), seguita da tumori gliali di basso (29,82%) ed alto grado (1,75%). Il sito chirurgico più frequente è il lobo temporale (50,88%). La valutazione cognitiva (N=97) ha rivelato un QI mediano di 99 (DS=17,19); il 75,26% dei profili cognitivi rientra nella norma, mentre il 22,68% ha una compromissione lieve. Le prove di digit span (N=58) mostrano una mediana di 89,65 (diretto) e 93,80 (inverso). Le prove di memoria visuo-spaziale (N=46) hanno una mediana di 98,2 (DS=19,79). La valutazione comportamentale (CBCL, N=36) evidenzia assenza di sintomi clinici nel 75% dei casi.

La nostra coorte presenta funzioni neurocognitive complessivamente preservate, suggerendo un impatto limitato sia dell'epilessia che del suo trattamento farmacologico.

Bibliografia

1. Faramand AM, Barnes N, Harrison S, Gunny R, Jacques T, Tahir MZ, Varadkar SM, Cross HJ, Harkness W, Tisdall MM. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children. *Epilepsia*. 2018 Jan;59(1):170-178. doi: 10.1111/epi.13961. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29178251.

Vivere con un'encefalopatia epilettica e/o dello sviluppo: focus sulla qualità di vita in una popolazione pediatrica

S. Lelli¹, L. Bergonzini^{1,2}, F. Sperandeo¹, L. Gamberini¹, A. Boni², V. Gentile², V. Marchiani², T. Messina², A. Russo², L. Soliani², D. M. Cordelli^{1,2}

¹ *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna*

² *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Neuropsichiatria dell'età pediatrica, Membro dell'ERN EpiCare, Bologna*

Pochi studi descrivono la qualità della vita (QoL) di bambini/adolescenti con encefalopatie epilettiche e/o dello sviluppo (DE/EE/DEE) e delle loro famiglie. Questo lavoro valuta la QoL personale e familiare in una popolazione pediatrica con DE/EE/DEE e identifica i fattori associati a una sua riduzione.

Studio monocentrico, osservazionale, cross-sectional condotto tra febbraio e dicembre 2024, somministrando questionari PedsQL a caregiver di bambini/adolescenti (1 mese-17 anni) valutati per DE/EE/DEE. Sono stati calcolati i punteggi alle scale mRSC e PCPCS e sono stati raccolti dati clinici e anamnestici per identificare i predittori di riduzione della QoL.

Sono state incluse 90 persone (età mediana: 10 anni). La QoL personale mediana è risultata 42/100 nei pazienti (con punteggi minori nel dominio delle funzioni cognitive/esecutive) e 55/100 nelle famiglie (con punteggi inferiori per preoccupazioni e difficoltà nelle attività quotidiane). La QoL dei pazienti è risultata significativamente più bassa in caso di crisi epilettiche quotidiane ($p=0,014$), comorbidità motorie ($p=0,023$), gastrointestinali ($p=0,010$), disturbi del sonno ($p=0,025$) ed epilessia farmacoresistente ($p<0,001$). La QoL familiare è risultata inferiore nei pazienti con multipli ricoveri in terapia intensiva ($p=0,019$) ed epilessia farmacoresistente ($p=0,010$). È stata riscontrata una correlazione significativa tra QoL di bambini/adolescenti e punteggi mRSC ($r=-0,0337$, $p=0,003$), numero di farmaci assunti ($r=-0,0354$, $p=0,001$) ed età di esordio dell'epilessia ($r=0,372$, $p<0,001$).

Le DE/EE/DEE influenzano significativamente la QoL delle persone affette e delle loro famiglie. I fattori associati a ridotta QoL potrebbero essere il focus di interventi mirati per migliorare il benessere globale di questa popolazione.

Bibliografia

1. Thompson, P. J. & Upton, D. The impact of chronic epilepsy on the family. *Seizure - Eur. J. Epilepsy* 1, 43–48 (1992).
2. Jain, P. et al. Care-related quality of life in caregivers of children with drug-resistant epilepsy. *J. Neurol.* 265, 2221–2230 (2018)
3. Chiu, A. T. G. et al. Quality of life and symptom burden in children with neurodegenerative diseases: using PedsQL and SProND, a new symptom-based scale. *Orphanet J. Rare Dis.* 17, 334 (2022).

Stato epilettico non convulsivo super-refrattario secondario a embolia grassosa cerebrale: presentazione di un caso clinico e revisione della letteratura

B. Nucera ^{1,2}, E. Leuci ¹, S. Mariozzi ¹, A. Bratti ¹, R. Nardone ¹, F. Rinaldi ^{3,4}.

¹ Department of Neurology, Franz Tappeiner Hospital, Merano

² Paracelsus Medical University, 5020 Salzburg, Austria.

³ Paracelsus Medical University, 90419, Nürnberg, Germany

⁴ Department of Neurology, kbo-Isar-Amper-Klinikum Region München, Haar bei München, Germany

La sindrome da embolia grassosa è una rara complicanza delle fratture delle ossa lunghe e degli interventi articolari, che si manifesta con deterioramento dello stato mentale, rash petecchiale, lesioni retiniche e insufficienza respiratoria, di solito entro 24 ore dall'evento.

Descriviamo le caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e di neuroimaging di un caso di stato epilettico non convulsivo super-refrattario (sr-NCSE) secondario ad embolia grassosa cerebrale.

Paziente di 20 anni, in terapia con sertralina per sindrome ansioso-depressiva. Dopo intervento di osteosintesi per frattura di femore sinistro, insorgenza di alterazione del livello di vigilanza, inizialmente inquadrato come delirium. Due TC cranio risultavano negative per eventi ischemico-emorragici. Alla valutazione neurologica il paziente si presentava soporoso, GCS: 11, stereotipie all'arto superiore destro, senza deficit neurologici focali. All'EEG riscontro di attività ritmica diffusa theta-delta, compatibile con NCSE, trattato con beneficio con benzodiazepine. Eseguita in urgenza RM encefalo, che evidenziava multipli e diffusi spot intensi compatibili con microembolismo grassoso. Al controllo EEG ricomparsa di NCSE, che persisteva nei giorni successivi al monitoraggio in finestra di sedazione (Propofol/Midazolam) nonostante incrementi posologici ed add-on di diversi farmaci anticrisi (Levetiracetam, Lacosamide, Valproato).

L'infusione con Ketamina, al settimo giorno di osservazione, ha portato ad una risoluzione dello stato con completa restitutio ad integrum del paziente.

A nostra conoscenza, in letteratura sono riportati solo 5 casi di sr-NCSE associati a embolia grassosa.

Presentiamo quindi questo caso per approfondire le complessità del suo inquadramento clinico e diagnostico, integrando i dati di una revisione della letteratura sull'argomento.

Bibliografia

1. Olivera Arencibia Y, Vo M, Kinaga J, Uribe J, Velasquez G, Madruga M, Carlan SJ. Fat Embolism and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Neurol Med*. 2018 Dec 20;2018:5057624. doi: 10.1155/2018/5057624. eCollection 2018.
2. Fernández-Torre JL, Burqueño P, Ballesteros MA, Hernández-Hernández MA, Villagrà-Terán N, de Lucas EM. Super-refractory nonconvulsive status epilepticus secondary to fat embolism: A clinical, electrophysiological, and pathological study. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:184-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.045.
3. Watson W, Louro J, Dudaryk R. Perioperative management of massive fat embolism syndrome presenting as refractory status epilepticus. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2018 Apr-Jun;8(2):107-110. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_63_17.

Case report: NORSE da encefalopatia ischemica in sindrome da embolia grassosa secondaria a frattura pubica post-traumatica

R. Ragone, L. Pellegrino, D. Seppi, S. Favaretto, F. Dainese

Clinica Neurologica, Azienda Ospedale-Università Padova (AOUP), Università degli studi di Padova, Padova (PD)

Per NORSE si intende l'insorgenza di uno stato epilettico refrattario, in un paziente senza epilessia attiva o altri disturbi neurologici rilevanti preesistenti, e senza una chiara causa strutturale, tossica o metabolica acuta o attiva.

Descrivere la presentazione clinica, elettroencefalografica e radiologica di uno stato epilettico secondario ad una sindrome da embolia grassosa.

Presentiamo il caso di un paziente di 78 anni che ha sviluppato un NORSE nel contesto di un'encefalopatia ischemica secondaria a sindrome da embolia grassosa. Il paziente accedeva in stato comatoso dopo alterco stradale in Pronto Soccorso, dove si assisteva ad una crisi con evoluzione tonico-clonica. Veniva sottoposto ad intubazione orotracheale per distress respiratorio. La rachicentesi non mostrava alterazioni su liquor. L'EEG mostrava un tracciato compatibile con Ictal-Interictal continuum fronto centro temporale. Veniva sedato e impostata terapia anticomiziale con brivaracetam, perampanel e lacosamide. Nel sospetto di eziologia autoimmune effettuava terapia steroidea. Si assisteva a miglioramento progressivo del tracciato seppur con persistenza dello stato comatoso. La RM encefalo mostrava numerosi focolai emosiderinici sovra e sottotentoriali. Il reperto poneva la diagnosi differenziale tra embolia grassosa, CID e critical illness microbleeding. Una TC total body con sequenze per osso e mezzo di contrasto identificava delle piccole fratture composte della branca ischio-pubica; si concludeva dunque per NORSE secondario ad embolia grassosa.

L'embolia grassosa è una causa rara di NORSE; tuttavia deve essere presa in considerazione nei casi di stati epilettici insorti dopo traumi e in cui gli accertamenti su liquor risultano negativi.

Bibliografia

1. Olivera Arencibia Y, Vo M, Kinaga J, Uribe J, Velasquez G, Madruga M, Carlan SJ. Fat Embolism and Nonconvulsive Status Epilepticus. *Case Rep Neurol Med.* 2018 Dec 20;2018:5057624. doi: 10.1155/2018/5057624. PMID: 30671270; PMCID: Fernández-Torre JL, Burqueño P, Ballesteros MA, Hernández-Hernández MA, Villagrà-Terán N, de Lucas EM.
2. Super-refractory nonconvulsive status epilepticus secondary to fat embolism: A clinical, electrophysiological, and pathological study. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:184-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.045. Epub 2015 May 16. PMID: 25986321.PMC6317091.

FLAMES e ADEM in MOGAD: un fuoco che si spegne? Evidenze cliniche, EEG e neuroimaging

G.B. Rossi¹, C. Bertolini¹, A. Novara¹, E. Montalenti¹, U. Magliola², G. Paglia², M. Vercellino³, P. Cavalla³, A. Di Liberto¹

¹ *Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2 U, Città della salute e della scienza, Ospedale Molinette, Università degli studi di Torino*

² *S.C. Neurologia, Città della salute e della scienza, Ospedale Molinette, Torino.*

³ *Centro SM e Malattie Demielinizzanti, S.C. Neurologia 1 U, Città della salute e della scienza, Ospedale Molinette, Università degli studi di Torino*

Le sindromi associate ad anticorpi anti-MOG (MOGAD) possono presentarsi con quadri infiammatori eterogenei, tra cui neuriti ottiche, ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) e FLAMES (FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures). Presentiamo un caso di MOGAD con ADEM e FLAMES, evidenziando il contributo di EEG e neuroimaging in diagnosi, gestione clinica e valutazione prognostica. Revisione della letteratura in merito.

Donna di 26 anni, senza precedenti patologici, sviluppava cefalea, fotofobia e febbre 10 giorni dopo una sindrome influenzale. All'esame liquorale riscontro di iperproteinorrachia e pleiocitosi; escluse cause infettive; Ab anti MOG positivi su siero. Alla RM encefalo multiple lesioni iperintense in FLAIR/T2 con peculiare coinvolgimento bi-talamico e corticale insulo-fronto-temporo-paraippocampale sinistro e cingolare anteriore destro; coinvolgimento midollare; assente contrast-enhancement; peculiare mismatch corticale FLAIR-T2 caratteristico per FLAMES. Durante il ricovero peggioramento ingravescente del quadro per comparsa di sopore e crisi epilettiche focali con afasia. Gli EEG seriati mostravano attività delta diffusa con grafoelementi puntuti prevalenti in sede temporale sinistra, talora con andamento periodico e tendenza alla diffusione. Effettuata terapia steroidea e anticrisi ev, con progressivo miglioramento clinico e risoluzione delle anomalie EEG e radiologiche.

L'associazione tra ADEM e FLAMES in corso di MOGAD è rara ma rilevante, poiché le crisi epilettiche possono avere un impatto significativo su una patologia con esordio clinico severo nonostante una prognosi generalmente buona. La correlazione tra imaging, EEG e presentazione clinica è essenziale per una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato. L'uso precoce di immunoterapia può favorire una risoluzione completa e prevenire recidive.

Bibliografia

1. Budhram A, Mirian A, Sharma M. Meningo-cortical manifestations of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: Review of a novel clinico-radiographic spectrum. *Front Neurol.* 2022 Oct 20;13:1044642.
2. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jan 16;4(2):e322.
3. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, Ramanathan S, Waters P, Tenenbaum S, Graves JS, Chitnis T, Brandt AU, Hemingway C, Neuteboom R, Pandit L, Reindl M, Saiz A, Sato DK, Rostasy K, Paul F, Pittock SJ, Fujihara K, Palace J. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268-282.

Encefalopatia correlata a stato epilettico nel sonno lento con quadro elettro-clinico che perdura in età adulta

C. Zucca¹, N. Zanotta¹, S. Zambrano¹, A. Citterio², M.C. Bonaglia²

¹ Centro Regionale per l'Epilessia IRCCS E. MEDEA Bosisio Parini (LC)

² Laboratorio di Genetica Medica IRCCS E. MEDEA Bosisio Parini (LC)

L'encefalopatia correlata a stato epilettico nel sonno lento (ESES) descritta per la prima volta nel 1971 (1), nell'ultima Classificazione ILAE viene inserita nelle Encefalopatie di sviluppo con punte-onda attivate in sonno (DEE-SWAS) (2).

Il paziente, attualmente di 27 anni, è seguito presso il nostro Centro dall'esordio (2 anni e 11 mesi) della sua epilessia (E).

Anamnesi familiare: positiva per (E) e disabilità intellettiva. Parto cesareo d'elezione per gestosi del 3° trimestre. Apgar: 9-10.

Le crisi all'esordio erano caratterizzate da brevissimo staring con elevazione arti superiori, in cluster pluri-quotidiani prevalenti al risveglio e in addormentamento.

Il quadro EEG presentava in veglia una discreta organizzazione dell'attività di fondo ed anomalie epilettiformi (AE) asincrone sulle regioni temporali di destra e frontali di sinistra, con marcata attivazione e diffusione in sonnolenza ed andamento continuo in sonno, tuttora presente.

Le crisi si sono sempre mantenute farmaco-resistenti con solo due transitorie remissioni in corso di terapie steroidee a 3 anni e a 9 anni. Il quoziente intellettivo all'esordio era di 78 ora è di 36.

Vengono presentati tutti i dati ottenuti nel corso di 25 anni di follow-up, in particolare i dati EEG, dell'andamento clinico, della storia terapeutica, dei test neuropsicologici. Gli accertamenti neuro-radiologici e genetici, finora eseguiti, non sono dirimenti.

L'encefalopatia con ESES viene considerata età relata (3) con remissione in adolescenza. Verrà discussa l'atipia dell'outcome a lungo termine del nostro paziente in cui, in assenza di fattori eziologici finora accertati, il quadro EEG e clinico permane in età adulta.

Bibliografia

1. Patry G et Al., *Arch Neurol* 1971;24:242-52.
2. Specchio N et Al., *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1398-1442.
Rubboli G et Al., *Epilepsy & Behavi*

Poster

NEUROCHIRURGIA, NEUROSTIMOLAZIONI, STIMOLAZIONE VAGALE

Quali fattori predicono il miglior outcome chirurgico a lungo termine?

G. Carfi-Pavia¹, C. Luisi¹, L. de Palma¹, C. Pepi¹, L. M. Piscitello¹, M. Mercier¹,
C. M. Rossi Espagnet², A. De Benedictis³, C. E. Marras³, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

² Neuro-imaging funzionale e Interventistica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

³ Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'outcome postchirurgico a lungo termine è influenzato prevalentemente dall'eziologia¹. È meno noto, soprattutto nella popolazione pediatrica, se altri fattori possano contribuire indipendentemente alla libertà dalle crisi dopo l'intervento.

Abbiamo rivalutato i pazienti operati dal 2010 al 2019, con un follow-up di almeno 5 anni, con sospensione dei farmaci entro il primo anno post-operatorio. Solo i pazienti sottoposti a chirurgia resettiva sono stati inclusi. Abbiamo considerato i dati anamnestici, di neuroimaging, elettrofisiologici, istologici e il tempo del decalage farmacologico. Abbiamo analizzato la ricorrenza delle crisi utilizzando le Kaplan-Meier. Le correlazioni con l'outcome sono state studiate con test esatto di Fisher e chi-quadro.

179 pazienti sono stati operati. Di questi 124 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale. L'età media d'esordio è 5,68 aa (+/- 4,55), l'età all'intervento 8,98 aa (+/- 4,84), il follow-up medio 7,32 aa (+/- 2,16). I LEAT sono il 42,7%, le FCD II il 22,6%, le FCD I il 16,9%. 81/124 (65,3%) risultano liberi da crisi e hanno sospeso i farmaci antiepilettici. L'età d'esordio, la presenza, il tipo e l'estensione della lesione alla RM cerebrale e l'istologia sono correlati favorevolmente all'outcome. La RM cerebrale quando positiva è in grado di predire in maniera affidabile la lesione sottostante. Nessuna variabile elettro clinica è statisticamente associata alla libertà dalle crisi.

L'outcome a lungo termine nella chirurgia dell'epilessia è principalmente legato al riconoscimento della causa dell'epilessia prima dell'intervento. Il 65% dei pazienti operati, indipendentemente dalla causa, sarà libero da crisi e sospenderà completamente i farmaci antiepilettici.

Bibliografia

1. Lamberink 2021

Analisi video-EEG di segni e sintomi ictali in pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia dell'epilessia

C. Luisi¹, M.P. Rossaro², M. Mercier¹, C. Pepi¹, D. Chiarello¹, C. Rossi-Espagnet³, G. Carfi-Pavia¹, A. De Benedictis⁴, C.E. Marras⁴, L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

² Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova

³ Unità di Neuroradiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁴ Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Lo studio analizza la correlazione tra segni e sintomi ictali lateralizzanti/localizzanti, variabili elettroencefalografiche, età del paziente e outcome chirurgico in pazienti pediatrici con epilessia focale operati.

Studio retrospettivo su 71 pazienti pediatrici con epilessia focale sottoposti a chirurgia con follow-up >5 anni. Due epilettologi, in cieco, hanno analizzato segni/sintomi di 1-3 crisi abituali di ciascun paziente (1), esordio ictale ed anomalie interictali, correlandoli all'outcome chirurgico (Engel IA) e ad altre variabili cliniche e radiologiche.

Età media 8.31 anni (0.9-17.9), esordio 4.56 anni, durata di malattia 3.75 anni. Il 79% aveva RM positiva. Il 59% era libero da crisi con follow-up 7.46 anni. FCD II: 23 (32%); LEAT: 19 (27%); FCD I: 17 (24%); HS: 7 (10%). Il 76% aveva esordio ictale focale. Il 58% riferiva aura, correlata positivamente all'età ($p < 0.05$). Il 52% presentava segni/sintomi lateralizzanti, più frequentemente in vicinanza di aree eloquenti ($p = 0.05$); il 66% segni/sintomi localizzanti, il 38% fortemente localizzanti, più frequenti nelle epilessie temporali rispetto alle extratemporali ($p < 0.05$). In 34/40 pazienti (85%) l'ipotesi clinica coincideva con i dati EEG/neuroradiologici/chirurgici. Fattori prognostici di outcome: RM positiva, minore durata di malattia, età minore alla chirurgia, eziopatogenesi LEAT/FCD II ($p < 0.05$).

L'aura è correlata positivamente con l'età, mentre i segni/sintomi fortemente localizzanti sono più comuni nelle epilessie temporali. Vi è una buona correlazione tra ipotesi formulata sulla base della semiologia e dati EEG/neuroradiologici/chirurgici. Tuttavia, come già riportato (2), il successo chirurgico dipende principalmente dalla presenza di lesione alla RM, eziopatogenesi, durata della malattia ed età alla chirurgia.

Bibliografia

1. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, Fahoum F, Vinayan KP, Mayor LC, Vlachou M, Seeck M, Ryvlin P, Kahane P (2022) Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord.* 1;24(3):447-495. English. doi: 10.1684/epd.2022.1430.
2. Castro-Villablanca F, Moeller F, Pujar S, D'Arco F, Scott RC, Tahir MZ, Tisdall M, Cross JH, Eltze C (2022) Seizure outcome determinants in children after surgery for single unilateral lesions on magnetic resonance imaging: Role of preoperative ictal and interictal electroencephalography. *Epilepsia.* 63(12):3168-3179. doi: 10.1111/epi.17425.

Follow up a lungo termine di pazienti con trauma cranico in età pediatrica: outcome neurologico e cognitivo e fattori di rischio per Epilessia post traumatica

C. Monaco¹, A. de Gioia¹, M. Picilli¹, F. Ascione¹, M.F. Leto Russo¹, E. Narda¹, R. Martinelli², F. Bianchi², M.F. Fuggetta², M. Quintiliani¹, G. Tamburrini² D.I. Battaglia¹

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² UOC di Neurochirurgia Infantile, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'epilessia post-traumatica (EPT) è una complicanza tardiva del trauma cranico (TBI). Cambiamenti morfologici e biologici (necrosi neuronale, apoptosi, sinaptogenesi, modificazioni nell'espressione genica, germinazione assonale, fattori infiammatori¹) nell'area lesa, sviluppatosi in mesi o anni, portano ad ipereccitabilità ed epilettogenesi. Si vogliono identificare possibili fattori di rischio per l'insorgenza dell'EPT. Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di un campione di pazienti della NPI del Policlinico Gemelli IRCCS con anamnesi positiva per TBI in età pediatrica. Abbiamo valutato: anamnesi, familiarità, esame neurologico, età al trauma, tipo di trauma, sede di eventuale lesione, necessità di intervento chirurgico, EPT, EEG, farmacoresistenza e outcome cognitivo a fine follow up. È stata effettuata analisi statistica descrittiva del campione e misurata correlazione statistica tra diversi fattori all'esordio e l'outcome epilettico e cognitivo a fine follow-up.

Si sono raccolti dati di 51 pazienti, con età a fine follow-up tra i 6 ed i 23 anni ed età al trauma compresa tra 6 mesi e i 17 anni. Circa il 40% dei pazienti ha presentato crisi non provocate a distanza maggiore di 7 giorni dal trauma, di questi, circa il 15% hanno sviluppato farmacoresistenza, circa il 20% deficit cognitivo.

Conclusioni

Severità del trauma e del danno, trattamento neurochirurgico, localizzazione, crisi epilettiche precoci (<1 settimana), si dimostrano indicatori di rischio per insorgenza di EPT. La farmacoterapia precoce sembra non prevenire l'EPT a lungo termine². Sono necessari studi prospettici con follow up esteso per confermare i dati ed incrementare informazioni su latenza dell'epilettogenesi ed efficacia di strategie preventive e terapeutiche.

Bibliografia

1. Heiskanen M, Ndode-Ekane XE, Ali I, Santana-Gomez C, Puhakka N, Gupta SD, Andrade P, Immonen R, Casillas-Espinosa P, Manninen E, Smith G, Brady RD, Silva J, Braine E, Hudson M, Yamakawa GR, Jones NC, Shultz SR, Harris NG, Wright DK, Gröhn O, Staba RJ, O'Brien TJ, Pitkänen A. Plasma microRNAs as prognostic biomarkers for development of severe epilepsy
2. Park JT, Chugani HT. Post-traumatic epilepsy in children-experience from a tertiary referral center. *Pediatr Neurol.* 2015 Feb;52(2):174-81. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.013. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25693582.

Poster

NEUROFISIOLOGIA, NEUROIMMAGINI

Performance diagnostica del MAP (Morphometric Analysis Program) in chirurgia dell'epilessia in età pediatrica

V. Di Micco¹, M. Mercier¹, C. Rossi Espagnet², A. Napolitano², A. De Benedictis³, G. Carfi-Pavia¹, C. E. Marras³, F. Vigeveno⁴, L. de Palma¹, N. Specchio¹

¹ Unità di Neurologia dell'epilessia e disturbi del movimento, Ospedale Pediatrico bambino Gesù, IRCSS, Roma. Membro dello European Reference Network EpiCARE

² Unità di Neuroradiologia, Ospedale Pediatrico bambino Gesù, IRCSS, Roma

³ Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico bambino Gesù, IRCSS, Roma

⁴ Dipartimento di Neuroriabilitazione pediatrica, San Raffaele, IRCSS, Roma

Le tecniche di post processing dei dati RM hanno un ruolo sempre più importante nella valutazione prechirurgica in epilessia^{1,2}. Riportiamo la nostra esperienza con il Morphometric Analysis Program (MAP) nella valutazione prechirurgica di una coorte pediatrica.

Il MAP analizza l'interfaccia bianca/grigia generando quattro mappe: Prob_FCD, Junction, Extension e Thickness. I risultati del MAP sono stati utilizzati per una rivalutazione della RM. Successivamente, è stata analizzata la correlazione tra MAP, reperti RM e dati elettroclinici, con una subanalisi specifica per i pazienti andati a chirurgia.

Lo studio ha incluso 50 pazienti (età 1,5–18 anni). 28 (56%) presentavano una chiara lesione alla RM. Due pazienti inizialmente classificati come RM negativi sono stati rivalutati dopo MAP. Nella coorte RM+, la concordanza MAP-RM è risultata del 73% per Prob_FCD, dell'80% per Junction, del 63% per Extension e del 10% per Thickness (90% di concordanza con l'ipotesi elettroclinica per le prime 3 mappe). Nella coorte RM-, i tassi di positività MAP sono stati del 10% per Prob_FCD, del 40% per Junction, dell'85% per Extension e del 10% per Thickness. Tuttavia, nessuna di questa positività è risultata concorde con l'ipotesi elettroclinica. Il MAP ha permesso di identificare due displasie precedentemente non rilevate. Nei pazienti con RM positiva, il MAP è per lo più concorde con RM ed ipotesi elettroclinica. Nei pazienti con RM negativa, la positività al MAP è risultata non concorde all'ipotesi elettroclinica, suggerendo la necessità di strumenti diagnostici complementari per migliorare l'identificazione di eventuali displasie.

Bibliografia

1. B. David et al., "External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis," *Epilepsia*, vol. 62, no. 4, pp. 1005–1021, Apr. 2021, doi: 10.1111/epi.16853.
2. H. Spitzer et al., "Interpretable surface-based detection of focal cortical dysplasias: a Multi-centre Epilepsy Lesion Detection study.," *Brain*, vol. 145, no. 11, pp. 3859–3871, Nov. 2022, doi: 10.1093/brain/awac224.

Stato epilettico e TC perfusionale: una serie di casi

F. Lozza, A. Cambareri, L. Collimedaglia, G. Motta, L. Mazzini, G. Strigaro

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

La TC perfusionale è una metodica disponibile in urgenza in molti centri per valutare l'entità del core e della penombra nello stroke ischemico acuto. Mentre lo stroke ischemico è caratterizzato da un'ipoperfusione cerebrale in un territorio vascolare, lo stato epilettico invece è sostenuto da una iperperfusione. La TC perfusionale può pertanto talora smascherare uno stroke mimics come lo stato epilettico.

Abbiamo selezionato i pazienti ricoverati fra il 2023 e il 2025 per stato epilettico che hanno eseguito una TC perfusionale in fase critica, analizzandone le mappe perfusionali costituite da volume ematico cerebrale (CBV), flusso ematico cerebrale (CBF), tempo di transito medio (MTT) e classificandone l'EEG critico.

3 casi, età media 74,6 anni (60-91) (2F, 1M), di cui due con epilessia in anamnesi. Accesso in PS per comparsa acuta di deficit neurologici focali (ipostenia, emianopsia). Attivato protocollo stroke (TC encefalo con angio e TC perfusionale) che riscontrava area di incremento del CBF e riduzione dell'MTT in una regione temporo-parietale. All'EEG registrato in urgenza (due con video) attività ritmica focale congrua come da stato epilettico. Farmaci anticrisi utilizzati in prima e seconda linea: benzodiazepine, levetiracetam e valproato. Eziologie: esiti ischemico pregresso, encefalopatia perinatale, un caso a genesi sconosciuta.

L'analisi delle mappe perfusionali ha dimostrato un'iperperfusione focale rispetto al controlato che coincide con la zona epilettogena. La TC perfusionale può essere utile per la diagnosi differenziale nei casi di deficit neurologici focali acuti che mimano lo stroke.

Bibliografia

1. González-Cuevas M, Coscojuela P, Santamarina E, Pareto D, Quintana M, Sueiras M, Guzman L, Sarria S, Salas-Puig X, Toledo M, Rovira À. Usefulness of brain perfusion CT in focal-onset status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(7):1317-1324.

Neurofilamenti a catena leggera durante e dopo lo Stato Epilettico: dati longitudinali preliminari e correlazione con le alterazioni di imaging peri-ictale

M. Malerba¹, N. Orlandi^{1,2}, L. Taruffi^{1,2}, M. Burani^{1,2}, M. Pugnaghi², S. Meletti¹, G. Giovannini²

¹ Neurophysiology Unit and Epilepsy Centre, Neuroscience Department, AOU Modena

² Department of Biomedical Metabolic Sciences and Neurosciences, University of Modena and Reggio Emilia

I neurofilamenti (NfL) sono biomarcatori sierici di danno neuronale nello Stato Epilettico (SE) [1,2,3].

Riportiamo i risultati preliminari dei cambiamenti longitudinali dei NfL durante e dopo lo SE e la loro associazione con le alterazioni perictali della risonanza magnetica (PMA).

Abbiamo incluso SE in cui sono stati ottenuti più campioni di NfL: a) durante lo SE (To: primo campionamento, T1: il valore più alto durante lo SE); b) dopo la sua risoluzione (T2: giorno 1 - 7 post-SE). Valutate presenza e caratteristiche delle PMA.

41 episodi di SE (40 soggetti; età mediana 70 anni; 21 F). Eziologia acuta associata a danno strutturale del SNC in 5 (12%) casi. Il valore mediano di NfL a To era di 55,3 pg/ml; il valore mediano a T1 era di 58 pg/ml (n=19; p > 0,904). I livelli di NfL post-SE (T2) erano più elevati rispetto al To (n = 22; 52,8 vs 45,1 pg/ml, p = 0,024). I NfL durante lo SE erano più elevati rispetto a quelli ottenuti nei pazienti con epilessia (mediana 8,46 pg/ml; n=36;), e nei controlli sani (6,81 pg/ml; n=30) (p < 0,001 dopo correzione per età). I pazienti con PMA (n=5) hanno mostrato una variazione mediana maggiore tra i due campionamenti rispetto a quelli senza PMA (+87% vs -8%; p = 0,06).

I valori di NfL aumentano durante lo SE e nella prima settimana dopo la sua risoluzione [1-3]. I pazienti con PMA hanno mostrato il più alto incremento dei valori di NfL.

Bibliografia

1. Giovannini G, Meletti S. Fluid Biomarkers of Neuro-Glial Injury in Human Status Epilepticus: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 7;24(15):12519. doi: 10.3390/ijms241512519. PMID: 37569895; PMCID: PMC10420319.
2. Giovannini G, Bedin R, Orlandi N, Turchi G, Cioclu MC, Biagioli N, Madrassi L, Pugnaghi M, Vaudano AE, Meletti S. Neuroglial degeneration in Status Epilepticus: Exploring the role of serum levels of Neurofilament light chains and S100B as prognostic biomarkers for short-term functional outcome. *Epilepsy Behav.* 2023 Mar;140:109131. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109131. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36780777.
3. Margraf NG, Dargvaine J, Theel E, Leyboldt F, Lieb W, Franke A, Berger K, Kuhle J, Kühlenbaumer G. Neurofilament light (NfL) as biomarker in serum and CSF in status epilepticus. *J Neurol.* 2023 Apr;270(4):2128-2138. doi: 10.1007/s00415-022-11547-4. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36624182; PMCID: PMC10025237.

Rilassometria T1 quantitativa nell'epilessia del lobo temporale mesiale

I. Sammarra¹, M.C. Bonacci^{2,3}, V. Ravano^{4,5,6}, G.F. Piredda⁴, D. Zacà⁷, A. Burrus⁴, F. Fortunato¹, B. Maréchal^{4,5,6}, T. Hilbert^{4,5,6}, I. Martino¹, T. Kober^{4,5,6}, M.E. Caligiuri^{2,3}, A. Gambardella¹

¹ Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro

² Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli studi "Magna Graecia" Catanzaro

³ Centro di Ricerca delle Neuroscienze, Catanzaro

⁴ Advanced Clinical Imaging Technology, Siemens Healthineers International AG, Losanna, Svizzera

⁵ Dipartimento di radiologia, Centro Ospedaliero Universitario di Losanna e Università di Losanna, Losanna, Svizzera

⁶ LTS5, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Losanna, Svizzera

⁷ Siemens Healthcare srl, Milano

Gli atlanti normativi dei tempi di rilassamento T1 sono stati proposti per la quantificazione individualizzata delle alterazioni microstrutturali del tessuto cerebrale¹. Nell'epilessia del lobo temporale mesiale (MTLE), crescenti evidenze indicano come le alterazioni si estendano oltre il lobo temporale². Nel presente studio, atlanti normativi T1 sono stati utilizzati per rilevare anomalie tissutali nei soggetti con MTLE.

Trentasette soggetti con MTLE (29 donne; età media: 36,7±14,6 anni) hanno effettuato risonanza magnetica cerebrale a 3 Tesla. Di questi, 22 soggetti erano responsivi al trattamento, mentre 12 individui risultavano farmaco-resistenti. Il protocollo di acquisizione comprendeva sequenze T1-pesate (TR=2300 ms, TE=2,34 ms, voxel isotropico=1,0 mm, FOV=256×256 mm) ed MP2RAGE (TI1/TI2/TE/TR=700/2500/2,96/5000 ms; flip angle: 4°/5°; voxel 1x1x1 mm³; fattore di accelerazione: GRAPPAx3). Mappe individuali dei tempi di rilassamento T1 sono state coregistrate su atlanti normativi generati mediante modelli di regressione lineare. Le deviazioni voxel-wise sono state espresse in termini di z-score, mantenendo esclusivamente voxel con deviazioni >2 deviazioni standard rispetto ai valori normativi³.

Tutti i soggetti con MTLE hanno mostrato deviazioni T1 positive significative (z>2) rispetto ai valori normativi, prevalentemente a livello del lobo temporale, che si estendevano diffusamente alla sostanza bianca ed alle strutture sottocorticali. I soggetti farmaco-resistenti presentavano alterazioni maggiori e più estese.

Le mappe T1 z-score nei soggetti con MTLE hanno mostrato alterazioni del tessuto cerebrale rispetto ai valori normativi². Tali risultati supportano l'ipotesi nella MTLE di un coinvolgimento cerebrale che si estende oltre il lobo temporale, con un maggior grado di alterazione nei soggetti farmaco-resistenti.

Bibliografia

6. Piredda GF, Hilbert T, Granziera C, Bonnier G, Meuli R, Molinari F, Thiran JP, Kober T. Quantitative brain relaxation atlases for personalized detection and characterization of brain pathology. *Magn Reson Med.* 2020;83(1):337-351.
7. Larivière S, Rodríguez-Cruces R, Royer J, Caligiuri ME, Gambardella A, Concha L, Keller SS, Cendes F, Yasuda C, Bonilha L, Gleichgerrcht E, Focke NK, Domin M, von Podewills F, Langner S, Rummel C, Wiest R, Martin P, Kotikalapudi R, O'Brien TJ, Sinclair B, Vivash L, Desmond PM, Alhusaini S, Doherty CP, Cavalleri GL, Delanty N, Kälviäinen R, Jackson GD, Kowalczyk M, Mascalchi M, Semmelroch M, Thomas RH, Soltanian-Zadeh H, Davoodi-Bojd E, Zhang J, Lenge M, Guerrini R, Bartolini E, Hamandi K, Foley S, Weber B, Depondt C, Absil J, Carr SJA, Abela E, Richardson MP, Devinsky O, Severino M, Striano P, Tortora D, Hatton SN, Vos SB, Duncan JS, Whelan CD, Thompson PM, Sisodiya SM, Bernasconi A, Labate A, McDonald CR, Bernasconi N, Bernhardt BC. Network-based atrophy modeling in the common epilepsies: A worldwide ENIGMA study. 2020.
8. Piredda GF, Hilbert T, Granziera C, Bonnier G, Meuli R, Molinari F, Thiran JP, Kober T. Quantitative brain relaxation atlases for personalized detection and characterization of brain pathology. *Magn Reson Med.* 2020 Jan;83(1):337-351.