



**Libro degli Abstract**



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ ADULTA ED ANZIANA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## ***Seizures and Migraine-like Attacks after Radiation Therapy (SMART) Un nuovo significato per un vecchio acronimo***

*M. Ascoli<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, G. Ferrigno<sup>1,2</sup>, G. Mastroianni<sup>1,2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1,2</sup>, F. Vazzana<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

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

*2 Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

La “Stroke-like migraine attacks after radiation therapy” (SMART) è una rara complicanza a lungo termine della radioterapia encefalica<sup>1</sup>, caratterizzato clinicamente dall’insorgenza acuta/subacuta di cefalea, crisi epilettiche e deficit neurologici focali. La RM mostra iperintensità corticale unilaterale nelle sequenze T2/FLAIR con enhancement dopo gadolinio. Il quadro clinico e neuroradiologico è reversibile nella maggioranza dei casi<sup>2</sup>.

Paziente 1: uomo di 23 anni, sottoposto a 6 anni a chirurgia, chemioterapia e radioterapia per medulloblastoma. Giungeva alla nostra osservazione per allucinazioni visive semplici subcontinue e cefalea gravativa. L’obiettività mostrava emianopsia laterale omonima destra. L’EEG evidenziava uno stato epilettico occipitale sinistro. Il trattamento con midazolam e.v. determinava una risoluzione della sintomatologia critica pur persistendo l’emianopsia. La RM encefalo prima e dopo gadolinio era suggestiva di SMART. Paziente 2: uomo di 54 anni, sottoposto a 18 anni a chirurgia, chemioterapia e radioterapia per medulloblastoma. Giungeva alla nostra osservazione per allucinazioni visive semplici e cefalea gravativa. L’obiettività mostrava emianopsia laterale omonima sinistra. L’EEG mostrava brevi crisi subentranti sulle derivazioni occipitali di destra. Il trattamento con clobazam e carbamazepina per os determinava una risoluzione della sintomatologia critica pur persistendo l’emianopsia. La RM encefalo prima e dopo gadolinio era suggestiva di SMART.

L’acronimo “stroke like migraine attacks after radiation therapy” è fuorviante, non sottolineando l’elevata prevalenza di crisi epilettiche e le caratteristiche variabili della cefalea. Infatti le crisi epilettiche sono state descritte nel 61% dei pazienti con SMART e la cefalea è raramente a carattere emicranico. Proponiamo di modificare l’acronimo in “seizures and migraine-like attacks after radiation therapy”.

### *Bibliografia*

- 1. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. Cephalalgia. 2006 Sep;26(9):1137-42*
- 2. Black DF, Morris JM, Lindell EP, Krecke KN, Worrell GA, Bartleson JD, Lachance DH. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely reversible: a case series. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Dec;34(12):2298-303.*



## *L'impatto della medicina di precisione nelle epilessie genetiche*

*S. Balestrini, S.M. Sisodiya*

*Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology and Epilepsy Society, London, UK*

In epilessia, strategie di 'medicina di precisione' sono riportate in pochi casi aneddotici di specifiche epilessie genetiche. L'obiettivo dello studio è quello di illustrare la complessità dell'analisi genetica e della sua interpretazione, e comprendere la corrente applicazione della 'medicina di precisione' in epilessia.

È stata condotta un'analisi sistematica di pazienti con una alterazione genetica molecolare ritenuta associata all'eziologia dell'epilessia. Un questionario standardizzato è stato utilizzato per la raccolta dati, includendo risultati genetici ed il loro impatto nella gestione clinica e terapeutica. Analisi di associazione e regressione logistica sono state utilizzate per identificare predittori di outcome in seguito alla diagnosi genetica.

Sono stati inclusi 131 pazienti con epilessie genetiche, 59 con epilessia focale, 27 generalizzata, 44 generalizzata e focale, 1 non classificata. In seguito alla diagnosi genetica, 34 pazienti hanno avuto modificazioni terapeutiche con conseguente miglioramento del controllo delle crisi e/o funzioni cognitive in 25. Un miglioramento della qualità di vita in seguito alla diagnosi genetica è stato riscontrato in 20 pazienti. Cambiamenti terapeutici in seguito alla diagnosi molecolari sono risultati associati con outcome positivo nell'analisi di regressione logistica multivariata.

Lo studio ha evidenziato un outcome eterogeneo in seguito all'identificazione di una eziologia genetica. Allo stato attuale, l'approccio della 'medicina di precisione' non sembra sempre applicabile o efficace, per molteplici motivi. Tuttavia, lo studio genomico in epilessia è ormai un punto cardine per la gestione clinica e terapeutica dei pazienti, e l'individuazione delle criticità attuali è cruciale per applicare strategie personalizzate su larga scala.



## *Caratteristiche elettrocliniche, trattamento ed esiti a lungo termine di fenotipi epilettici a possibile genesi autoimmune: risultati dello studio retrospettivo multicentrico del gruppo di studio LICE sulle epilessie disimmuni*

S. Matricardi<sup>1</sup>, E. Freri<sup>2</sup>, T. Granata<sup>2</sup>, I. Pappalardo<sup>3</sup>, A. Stabile<sup>3</sup>, A.T. Giallonardo<sup>4</sup>, S. Casciato<sup>4</sup>, L. Zuliani<sup>5</sup>, S. Meletti<sup>6</sup>, R. Michelucci<sup>7</sup>, F. Ragona<sup>2</sup>, A. Vogrig<sup>8</sup>, G. Pauletto<sup>8</sup>, A. Gambardella<sup>9</sup>, L. Mumoli<sup>9</sup>, S. Sartori<sup>10</sup>, M. Nosadini<sup>10</sup>, E. Ferlazzo<sup>11</sup>, U. Aguglia<sup>11</sup>, C. Di Bonaventura<sup>4</sup>, G. Di Gennaro<sup>12</sup>, E. Zucchi<sup>6</sup>, G. Giovannini<sup>6</sup>, P. Riguzzi<sup>7</sup>, C.A. Galimberti<sup>13</sup>, E. Tartara<sup>13</sup>, A. La Neve<sup>14</sup>, M. Tappatà<sup>14</sup>, G. Didato<sup>3</sup>, C. Pastori<sup>3</sup>, E. Fallica<sup>15</sup>, E. Cesnick<sup>15</sup>, F. Vanadia<sup>16</sup>, E. Correnti<sup>16</sup>, E. Cesaroni<sup>1</sup>, N. Zamponi<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>17</sup>, V. Sofia<sup>18</sup>, L. Giuliano<sup>18</sup>, V. Belcastro<sup>19</sup>, D. Passarelli<sup>20</sup>, S.M. Bova<sup>21</sup>, M. Mastrangelo<sup>21</sup>, F. Villani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SOD Neuropsichiatria infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi, Ospedali Riuniti Ancona

<sup>2</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

<sup>3</sup>UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

<sup>5</sup>Dipartimento di Neurologia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso

<sup>6</sup>Centro Epilessia, Unità di Neurologia, AOU Modena

<sup>7</sup>OUC di Neurologia dell'Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>8</sup>Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine

<sup>9</sup>Istituto di Neurologia, Università "Magna Graecia", Catanzaro

<sup>10</sup>Unità di Neurologia Pediatrica e Neurofisiologia, Università degli Studi di Padova

<sup>11</sup>Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro, Centro Regionale Epilessie, Azienda Ospedaliera BMM di Reggio Calabria

<sup>12</sup>I.R.C.C.S. Neuromed, Pozzilli

<sup>13</sup>Centro Regionale Epilessia, I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Nazionale Fondazione Mondino, Pavia

<sup>14</sup>Clinica Neurologica, Università di Bari

<sup>15</sup>UO di Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Ferrara

<sup>16</sup>Neuropsichiatria infantile, Ospedale "G. Di Cristina", Palermo

<sup>17</sup>UOC Neurofisiopatologia IRCCS AOU San Martino-IST Genova

<sup>18</sup>Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele", Catania

<sup>19</sup>Unità di Neurologia, Ospedale S. Anna, Como

<sup>20</sup>U.O.C. Neurologia ausl Romagna -sede Ravenna- presidio Faenza

<sup>21</sup>Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Caratterizzazione degli aspetti elettroclinici, delle condotte terapeutiche ed analisi degli eventuali esiti a lungo termine di epilessie a genesi autoimmune.

Studio di coorte osservazionale retrospettivo condotto in 21 centri italiani per l'epilessia. L'identificazione dei fenotipi epilettici a possibile eziopatogenesi autoimmune è stata condotta sulla base del rilievo di anticorpi antineuronali o dei dati clinici e paraclinici suggestivi di infiammazione del SNC, o della risposta alla terapia immunomodulante.

Sono stati arruolati 202 pazienti (31 bambini, 171 adulti), seguiti per un periodo di almeno 36 mesi. La ricerca per anticorpi specifici è risultata positiva su siero e/o su liquor nel 70% dei casi.

Le crisi focali, motorie (41%) e non motorie (28%), erano il tipo di crisi più frequente, farmacoresistenti nell'85% dei casi. La semeiologia critica era prevalentemente polimorfa (29%), temporale (21%), bitemporale (24%), o extratemporale (26%). La frequenza delle crisi era elevata, soprattutto all'esordio nel 70% dei casi, con episodi di stato epilettico nel 43%. Nel 85% dei casi, erano presenti anche altri segni e sintomi di disfunzione del SNC. La terapia immunomodulante ha determinato una riduzione significativa della frequenza critica nel 65% dei casi e un outcome a lungo termine più favorevole quando precocemente istituita ( $p < 0.05$ ).



## ***41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia***

Lo spettro delle epilessie a genesi autoimmune è significativamente ampio e sottolinea il ruolo patogenetico della infiammazione nel determinare e sostenere l'attività critica. Una migliore caratterizzazione dei fenotipi clinici e la definizione di modelli di trattamento possono migliorare la prognosi e limitare possibili esiti a lungo termine.

### *Bibliografia*

- 1. Suleiman J, Brilot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. Epilepsia 2013;54:1036-1045*
- 2. Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. Curr Opin Neurol 2017;30:345-353*



## *Stimolatore del Nervo Vago: un'esperienza decennale*

*M. Tappatà, N. Pilolli, T. Francavilla, M. Trojano, A. La Neve*

*Neurologia "Amaducci", Policlinico di Bari*

Lo Stimolatore del Nervo Vago (SNV) è un'ormai nota terapia nel trattamento delle Epilessie farmaco-resistenti. Il nostro scopo è quello di riportare la nostra esperienza come centro terziario, nella gestione dei pazienti portatori di tale device.

Abbiamo analizzato retrospettivamente la frequenza critica (misurata come media di crisi per mese nei 3 mesi antecedenti l'impianto e successivamente come crisi mensili su base annuale), valutandone gli effetti avversi a breve e lungo termine.

La nostra coorte è composta da 31 pazienti: uno di essi ha rimosso lo SNV dopo pochi mesi, 2 pazienti sono persi al follow-up, 1 paziente è deceduto, mentre per 4 pazienti non è stato possibile eseguire un'adeguata quantificazione della frequenza critica. L'analisi di efficacia è stata quindi limitata a 23 pazienti affetti da Epilessia gravemente farmaco-resistente. I primi 2 pazienti impiantati hanno un follow-up di 10 anni, l'ultimo di 1 anno (media 5 anni). Otto pazienti hanno subito un reimpianto a seguito di esaurimento della batteria del dispositivo. Diciannove pazienti (83%) hanno registrato una riduzione della frequenza mensile media del 38.7%. Sette pazienti hanno lamentato tosse transitoria associata ai cambi della stimolazione; in 2 pazienti la persistenza del discomfort è stata prontamente risolta riducendo il voltaggio della stimolazione; nessun paziente ha presentato complicanze chirurgiche.

Lo SNV è una terapia estremamente ben tollerata e, sebbene la valutazione della sua efficacia sia inficiata dai concomitanti cambi nella terapia orale, questo device ha senza dubbio una grande utilità clinica nella gestione dei pazienti farmaco-resistenti.



## ***Switching da levetiracetam brand ad un prodotto generico equivalente: efficacia e tollerabilità***

*M. Trimboli<sup>1</sup>, E. Russo<sup>2</sup>, L. Mumoli<sup>1</sup>, G. Tripepi<sup>3</sup>, F. Fortunato<sup>1</sup>, G. Mastroianni<sup>1</sup>, F. Abate<sup>1</sup>, G. De Sarro<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche, Istituto di Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro*

<sup>2</sup>*Dipartimento di scienze della salute, Scuola di medicina, Università Magna Graecia, Catanzaro*

<sup>3</sup>*Istituto di fisiologia clinica, Unità di Ricerca di Reggio Calabria, Consiglio nazionale delle ricerche (IFC-CNR), Reggio Calabria*

Lo scopo di questo studio è stato determinare se la sostituzione del levetiracetam (LEV) brand con un prodotto generico equivalente (PGE), in una coorte di pazienti affetti da epilessia, potesse fornire risultati adeguati in termini di controllo delle crisi e tollerabilità.

Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano assumere LEV brand in mono- o politerapia<sup>1-2</sup> da almeno 6 mesi. Tra marzo 2013 e aprile 2017, i pazienti sono stati invitati a passare a LEV PGE come parte del loro follow-up<sup>3</sup>. Abbiamo valutato il numero di crisi mensili, gli eventi avversi correlati al farmaco e il quadro elettroencefalografico prima (T<sub>0</sub>, baseline) e 6 mesi dopo la sostituzione (T<sub>1</sub>). Inoltre, abbiamo riportato il follow-up a lungo termine dei pazienti che hanno continuato a utilizzare LEV PGE dopo la fine dello studio, considerando la visita più recente per ciascun paziente (T<sub>2</sub>).

55 pazienti hanno rifiutato la sostituzione. I restanti 125 pazienti hanno accettato la sostituzione di LEV brand con LEV PGE. Confrontando i pazienti prima (T<sub>0</sub>) e dopo la sostituzione (T<sub>1</sub>), non abbiamo trovato differenze significative in termini di frequenza delle crisi, eventi avversi e quadro EEG. Nessuna differenza statisticamente significativa (numero di crisi/mese e eventi avversi) è stata, inoltre, riscontrata tra pazienti trattati con LEV PGE in monoterapia e pazienti che hanno rifiutato la sostituzione e continuato ad usare LEV brand in monoterapia per un follow-up di 48 mesi.

Nel nostro campione, la sostituzione del LEV brand con un prodotto generico si dimostrava efficace e sicura sia in monoterapia che in politerapia, indipendentemente dalla sindrome epilettica.

### ***Bibliografia***

- Gambardella A, Labate A, Colosimo E, Ambrosio R, Quattrone A. Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4: 33–38*
- Labate A, Colosimo E, Gambardella A, et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. Seizure 2006; 15: 214–218* **Riferimenti**
- Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendations of the Italian league against epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia 2006; 47: 16–20.*



## ***Ridotta concentrazione del progesterone e di altri neurosteroidi nel liquor di pazienti in stato di male epilettico***

*G. Biagini<sup>1,2</sup>, C. Lucchi<sup>2</sup>, G. Monti<sup>2</sup>, G. Giovannini<sup>2</sup>, R. Bedin<sup>2</sup>, C. Rustichelli<sup>3</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Modena*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Lo stato di male epilettico (SE) costituisce una grave emergenza neurologica. In tale condizione, mediante cromatografia liquida e spettrometria di massa, abbiamo misurato e confrontato i livelli di pregnenolone solfato, pregnenolone, progesterone, 5 $\alpha$ -diidroprogesterone, pregnanolone e allopregnanolone nel liquor di pazienti affetti da SE e in una coorte di controllo. Sono stati studiati 73 pazienti ricoverati per SE, con età di 65 anni (intervallo di variazione da 13 a 94 anni), dei quali il 67% donne. I controlli esaminati, pari a 52, avevano età compresa tra 16 e 93 anni (mediana pari a 53), dei quali il 65% donne. I risultati sono stati analizzati con il test di Mann-Whitney. Abbiamo anche correlato le concentrazioni dei neurosteroidi e l'età, il genere, la durata ed il tipo di SE. Il progesterone è risultato essere diminuito del 64% nel liquor dei pazienti con SE ( $p < 0.001$ ). I neurosteroidi pregnenolone solfato e pregnenolone, precursori del progesterone, sono risultati a livelli analoghi a quelli dei controlli. I derivati del progesterone, al contrario, in particolare il 5 $\alpha$ -diidroprogesterone (-49%,  $p < 0.001$ ), il pregnanolone (-21%,  $p = 0.005$ ) e l'allopregnanolone (-37%,  $p < 0.001$ ), sono risultati essere inferiori ai controlli. Le variazioni osservate nei livelli liquorali di neurosteroidi non hanno trovato spiegazioni nelle differenze di genere, età o tipo di SE. Inoltre, non sono stati riscontrati effetti dovuti alla durata del SE. In conclusione, questi risultati indicano che vari neurosteroidi anticonvulsivanti sono presenti a ridotte concentrazioni liquorali nei pazienti che presentano un'attività epilettica protratta.

*Ringraziamenti*

*Si ringrazia il Ministero della Salute per il finanziamento ricevuto (RF-2011-02350485)*



## *Epilessia late-onset di origine non determinata e malattia di Alzheimer: due aspetti della beta amiloidopatia*

C. Costa<sup>a</sup>, M. Romoli<sup>a</sup>, C. Liguori<sup>b</sup>, L. Farotti<sup>a</sup>, P. Eusebi<sup>a</sup>, C. Bedetti<sup>a</sup>, S. Siliquini<sup>a</sup>, E. Nardi Cesarini<sup>a</sup>, A. Verzina<sup>a</sup>, A. Romigi<sup>c</sup>, N.B. Mercuri<sup>b,c</sup>, L. Parnetti<sup>a</sup>, P. Calabresi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina, S.Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

<sup>b</sup>IRCCS "Santa Lucia", Roma

<sup>c</sup>Neurofisiopatologia, Centro di Epilessia e Medicina del sonno, Università Tor Vergata, Roma

Nonostante recenti evidenze suggeriscano un ruolo cruciale della beta amiloide nella genesi dell'epilessia, poche informazioni sono ad oggi disponibili riguardo la relazione tra beta amiloide ed epilessia late-onset di origine non definita (LOEU). Il presente studio si è prefisso l'obiettivo di verificare, tramite l'utilizzo di biomarcatori liquorali, la beta amiloidopatia e l'evoluzione a demenza tipo Alzheimer (AD) nei pazienti con LOEU.

Sono stati valutati i biomarker liquorali di 40 pazienti cognitivamente integri affetti da LOEU, comparandoli con 43 pazienti controllo. Un follow-up di 3 anni ha permesso di identificare quali e quanti pazienti progredissero a deterioramento cognitivo.

L'età media era di circa 70 anni in entrambi i gruppi. Nonostante lo score basale di pazienti LOEU e del gruppo controllo fossero simili (MMSE 28.6), i pazienti con LOEU, 15 su 40 (37.5%), presentavano beta amiloide patologica (<500 pg/ml), 3 dei quali con un pattern AD-like (7.5%). Inoltre, presentavano un rischio di 3.4 volte maggiore di evoluzione a demenza tipo AD al follow-up. Tuttavia, la metà dei pazienti con LOEU e beta amiloide patologica non evolvevano a demenza, suggerendo un possibile ruolo epiletto-genico della beta amiloide.

I pazienti con LOEU necessitano un accurato screening neuropsicologico ed uno stretto follow-up al fine di individuare precocemente i soggetti a rischio di deterioramento cognitivo. Inoltre, le proprietà epiletto-geniche della beta amiloide potrebbero motivare l'epilessia in un sottogruppo dei pazienti con LOEU, che non avrebbero pertanto più una epilessia ad origine non determinata, ma una epilessia beta-amiloide-mediata.



## ***Follow-up Cognitivo in Una Popolazione di Pazienti Affetti da Epilessia Late-Onset a genesi non determinata***

*C. Liguori<sup>1</sup>, C. Costa<sup>2</sup>, M. Romoli<sup>2</sup>, F. Placidi<sup>1</sup>, F. Izzi<sup>1</sup>, M. Assogna<sup>1</sup>, A. Castelli<sup>1</sup>, G. Cola<sup>1</sup>, F. Marrama<sup>1</sup>, P. Calabresi<sup>2</sup>, N.B. Mercuri<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Università degli Studi di Roma Tor Vergata*

<sup>2</sup> *Università di Perugia*

È dimostrato che pazienti affetti da epilessia a genesi non determinata ad esordio in età adulto-anziana (late-onset) presentano alterazione liquorale delle proteine associate ad invecchiamento patologico cerebrale.<sup>1</sup>

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare in questa popolazione di pazienti lo stato cognitivo al momento della diagnosi ed alla visita di follow-up.

Pazienti affetti da crisi late-onset focali, secondariamente generalizzate e primariamente generalizzate sono stati sottoposti al momento della diagnosi e alla visita di follow-up a 12 mesi ad una batteria cognitiva che comprendeva MMSE (stato cognitivo globale), test delle 15 parole di Rey (memoria), fluidità verbale fonologica e semantica (linguaggio), e copia della figura di Rey-Osterreich (prassia).

Sono stati inclusi in questa osservazione 58 pazienti, di cui 29 con crisi focali, 14 con crisi secondariamente generalizzate, e 15 con crisi primariamente generalizzate. Analizzando l'intero gruppo si è osservata la significativa riduzione delle funzioni mnestiche al follow-up. Considerando i singoli sottogruppi, i pazienti con crisi focali mostravano modificazioni del quadro cognitivo globale e delle funzioni mnestiche al follow-up; i pazienti con crisi secondariamente generalizzate mostravano la riduzione dei punteggi della fluenza verbale su criterio fonologico; infine, i pazienti con crisi primariamente generalizzate non mostravano modificazioni del profilo cognitivo.

Questo studio documenta che pazienti affetti da epilessia late-onset mostrano una riduzione delle performances cognitive evidente al follow-up. Futuri studi prospettici saranno indispensabili per confermare questo dato preliminare che mostrerebbe come i pazienti affetti da epilessia late-onset presentano fragilità cognitiva già 12 mesi dopo la diagnosi.

### *Bibliografia*

1. Costa C et al. *Epilepsy, amyloid- $\beta$ , and D1 dopamine receptors: a possible pathogenetic link? Neurobiol Aging. 2016 Dec;48:161-171.*



## ***Impatto dell'epilessia sulla qualità della vita correlata alla salute in pazienti adulti affetti da malattie rare***

*T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, N. Pilolli, C. Avolio, G. d'Orsi*

*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*

Valutazione dell'impatto dell'epilessia sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) in pazienti affetti da malattia rara, e identificazione di predittori di salute che influenzano la HRQOL.

Pazienti adulti affetti da epilessie inquadrabili nel contesto delle malattie rare sono stati arruolati e sottoposti a studio elettro-clinico con monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati. Sono stati somministrati questionari disegnati per la valutazione della HRQOL (Quality of Life in Epilepsy Inventory-89, QOLIE-89), severità delle crisi (National Hospital Seizure Severity Scale, NHS3) ed eventi avversi di farmaci antiepilettici (Liverpool Adverse Event Profile, LAEP). Nel modello di regressione sono state inserite covariate legate al numero ed alla severità di comorbidità. La popolazione di controllo è costituita da pazienti affetti da epilessia farmacoresistente.

Sono stati reclutati 62 pazienti (36M, età media  $38 \pm 7$ ), di cui 20 affetti da sindrome di Lennox-Gastaut, 2 da sindrome di Dravet, 4 da sindrome di Rett, 5 da PME, 4 da sclerosi tuberosa. Rispetto al gruppo di controllo ( $n=58$ ), i pazienti affetti da malattia rara presentavano una inferiore qualità della vita ( $p < 0.05$ ), ed un più basso score di severità delle crisi ( $p < 0.05$ ). I principali determinanti della qualità della vita erano rappresentati dal numero e dalla severità delle comorbidità nei pazienti affetti da malattia rara, e dalla severità delle crisi nei controlli.

L'identificazione dei fattori che influenzano la qualità della vita in pazienti affetti da malattie rare potrà facilitare un approccio multidisciplinare mirato non solo al controllo delle crisi, ma anche al management delle comorbidità, dei problemi sociali, cognitivi e comportamentali.

### *Bibliografia*

- 1. Panelli RJ, Kilpatrick C, et al. (2007). The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. Epilepsia, 48(3), 456-463.*
- 2. O'donoghue MF, Duncan JS, Sander JWAS. (1996). The national hospital seizure severity scale: a further development of the Chalfont seizure severity scale. Epilepsia, 37(6), 563-571.*
- 3. Harden CL, Maroof DA, et al. (2007). The effect of seizure severity on quality of life in epilepsy. Epilepsy & Behavior, 11(2), 208-211.*



## *Epilessia e gliomi: le caratteristiche biologico-molecolari della neoplasia influenzano l'outcome epilettologico post-chirurgico?*

G. Pauletto<sup>1</sup>, T. Ius<sup>1</sup>, D. Cesselli<sup>2</sup>, C. Lettieri<sup>1</sup>, G. Cerretti<sup>1</sup>, M. Skrap<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine

Nella chirurgia dei gliomi di basso grado (LGGs), il controllo delle crisi epilettiche rappresenta un obiettivo terapeutico principale, per l'impatto sulla qualità della vita e il follow-up oncologico. Lo scopo del presente studio è valutare i fattori predittivi di outcome epilettologico, considerando anche i pattern di crescita e le caratteristiche molecolari della neoplasia.

Analisi retrospettiva di pazienti con LGGs ed epilessia tumore-relata non controllata dai farmaci anti-epilettici, operati nel nostro Dipartimento, fra il 2007 ed il 2017.

Sono stati analizzati 155 pazienti, con età media di 38.8 anni. La frequenza delle crisi era così distribuita: 59% mensili, 34% settimanali e 11% quotidiane. L'estensione della resezione (EOR) è risultata >90% nel 45% dei pazienti, compresa fra <90% e ≥80% nel 38% e <80% nel restante 17%. A 12 mesi, il 72% dei pazienti era seizure-free (classe di Engel I), mentre il 3% si trovava in classe di Engel IV, con persistenza o aggravamento delle crisi. I soggetti con alta frequenza di crisi presentavano uno scarso controllo post-operatorio delle crisi (p=0.03). Invece, l'outcome epilettologico migliore si osservava con: EOR ≥ 90% (p < 0.001), pattern di crescita tumorale poco infiltrante (p < 0.001) e profilo molecolare caratterizzato da codelezione 1p/19q e IDH1/2 mutati (p = 0.0314).

L'EOR, il pattern infiltrante e le caratteristiche molecolari dei gliomi sono importanti fattori predittivi dell'outcome epilettologico. Essi sottolineano il ruolo fondamentale della chirurgia radicale e di uno studio mirato e multidisciplinare.

### *Bibliografia*

1. De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, pattern of seizure remission and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011; 378: 1388-95
2. Huberfeld G, Vecht CJ. Seizure and gliomas- towards single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*, 2016; 12(4): 204-16
3. Lathoo SD, Moghimi N, Schuele S.. Tumor-related epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2013; 54 Suppl 9: 1-4



## ***Scenario dell'Epilessia Generalizzata Idiopatica nell'Adulto: dati da un Centro Epilessia di Terzo Livello***

*E. Tartara<sup>1</sup>, A. Quaglini<sup>2</sup>, A. Cere<sup>2</sup>, E. Micalizzi<sup>3</sup>, A. Picca<sup>3</sup>, C.A. Galimberti<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Fondazione Mondino, Pavia*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia*

<sup>3</sup>*Scuola di Specializzazione in Neurologia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia*

Descrivere le caratteristiche cliniche di soggetti con Epilessia Generalizzata Idiopatica (EGI) afferenti in età adulta ad un Centro Epilessia di terzo livello, seguiti da un singolo specialista epilettologo (CG).

Analisi retrospettiva dei dati clinici, EEG, di terapia e di aspetti sociali di pazienti ambulatoriali consecutivi afferiti come prima visita o controllo al Centro Epilessia di Pavia dal 01/01/2005 con diagnosi di EGI, follow-up di almeno 3 anni.

Sono stati individuati 255 pazienti (60.4% donne), seguiti in media per 8.8 anni (range 3-30), età media all'esordio pari a 16.4 anni e all'ultima osservazione di 37.1 anni (range 21-89). I pazienti avevano presentato in maggioranza crisi generalizzate tonico-cloniche (GTC, in 83.9% dei casi), isolate nel 36.9% dei casi o in associazione ad assenze (A) (19.6%); mioclonie (M), isolate e associate a GTC nel 13.3% e la combinazione di A+GTC+M nel 7.8% dei casi. Il 67.8 % dei pazienti ha ottenuto libertà da crisi in terapia, in maggioranza con Valproato, più frequentemente nei pazienti con sole GTC ( $p < 0.0001$ ). All'ultima afferenza persistenza di crisi era riportata maggiormente in pazienti con A+M+GTC (46.5%). Fattori precipitanti associati a recidiva di crisi sono risultati presenti nel 32.9% dei casi. Crisi in sonno erano riportate nel 12.5% e atipie cliniche ed EEG (segni clinici focali; asimmetria anomalie epilettiformi, anomalie lente focali) emergevano rispettivamente nel 12.9% e nel 13.3% dei casi.

Questa casistica evidenzia alcune peculiarità cliniche ed EEG delle EGI ancora afferenti a servizi sanitari specifici in età adulta. Tra queste, alcune atipie cliniche (proporzione rilevante di soggetti con crisi GTC in sonno) ed un' influenza rimarchevole di fattori precipitanti.



## *L' utilizzo del Machine Learning nella diagnosi delle PNES*

*I. Martino<sup>1</sup>, R. Vasta<sup>2</sup>, A. Cerasa<sup>2</sup>, E. Bartolini<sup>3</sup>, A. Sarica<sup>2</sup>, A. Bruni<sup>1</sup>, A. Quattrone<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, R. Guerrini<sup>3</sup>, A. Labate<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Institutes of Neurology, Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Græcia University of Catanzaro*

<sup>2</sup>*Neuroimaging Research Unit, Institute of Bioimaging and Molecular Physiology, National Research Council, Catanzaro*

<sup>3</sup>*Neurology Unit and Laboratories, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence*

L' applicazione di algoritmi di intelligenza artificiale per identificare pazienti con o senza crisi psicogene non epilettiche (PNES) è una nuova frontiera di studi. Scopo del nostro lavoro è l'applicazione di un algoritmo di classificazione multivariata su metriche morfologiche di imaging cerebrale (spessore corticale, superficie, volume) per l'identificazione di biomarcatori per le PNES. 23 pazienti con PNES (age:26.2 ±12.3 anni; 20 f) e 21 controlli matchati per età e sesso (28.7 ± 7.6; 15 f) sono stati sottoposti a risonanza magnetica 3 Tesla e a valutazione neuropsicologica. Utilizzando il software Freesurfer, sono state estratte più di 150 metriche cerebrali utilizzate per allenare un algoritmo di Random Forest, allo scopo di verificarne l'utilità clinica nella classificazione della patologia in esame.

Nei pazienti con PNES è stato osservato un quadro psicopatologico, caratterizzato da valori patologici di dissociazione somatoforme, alessitimia, ansia e depressione. L'analisi statistica univariata sulle metriche di neuroimaging ha mostrato alterazioni neuroanatomiche diffuse riguardanti la corteccia associativa, il sistema limbico e quello motorio.

In seguito alla selezione delle sole features rilevanti, l'algoritmo di Random Forest è stato in grado di discriminare fra PNES e controlli sani con una accuratezza media del 74.5%, dimostrando che le regioni che maggiormente influenzano l'accuratezza di classificazione sono principalmente localizzate nel sistema limbico e in quello di inibizione motoria.

Il nostro studio ha dimostrato che l'eterogeneità dei meccanismi patofisiologici tipica delle PNES può essere superata da algoritmi di machine learning allenati su dati di imaging morfologico.

### *Bibliografia*

*1. Labate A, Cerasa A, Mula M, Mumoli L, Gioia MC, Aguglia U et al. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study. Epilepsia 2012;53:377-85*

*2. Breiman L. "Random forests" Machine learning. 2001, 45: 5-32*

*3. Mcsweeney M, Reuber M, Levita L. Neuroimaging studies in patients with psychogenic non-epileptic seizures: A systematic meta-review. Neuroimage Clin. 2017 Jul 27;16:210-221*



## *Modificazioni cardiache e respiratorie critiche in una popolazione di soggetti adulti con epilessia mono e bitemporale*

A. Danieli<sup>1</sup>, R. Mandarano<sup>1</sup>, S. Negrin<sup>1</sup>, E. Osanni<sup>1</sup>, G. Randazzo<sup>2</sup>, P. Bonanni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Conegliano

<sup>2</sup>Centro di Riabilitazione, IRCCS E. Medea, San Vito al Tagliamento

Modificazioni cardiorespiratorie critiche e pericritiche sono riscontrate frequentemente in pazienti affetti da epilessia temporale e rivestono interesse clinico alla luce della possibile relazione con il rischio di morte improvvisa. L'obiettivo dello studio è valutare caratteristiche e frequenza delle modificazioni cardiache e respiratorie critiche in una popolazione di soggetti adulti con epilessia temporale in relazione alla tipologia di crisi.

Revisione delle modifiche cardiorespiratorie critiche registrate in corso di Video EEG con poligrafia (criterio minimo di inclusione la presenza di un canale ECG e PNG) in 33 pazienti con epilessia monotemporale (n=19, di cui 5 temporale sinistra) e bitemporale (n=14). 40 crisi analizzate, di cui 19 temporali destre, 13 temporali sinistre, 8 bitemporali.

Aumento della frequenza cardiaca (>10% rispetto ai valori basali) e tachicardia ricorrono con frequenza elevata nei diversi gruppi analizzati (tra il 70 e 80% considerate insieme), le tachicardie marcate (>120 bpm) più frequentemente nelle crisi temporali destre. Bradicardia e asistolia (3 su 40 crisi) sono state osservate solo in crisi temporali destre o bitemporali. Manifestazioni a tipo di ipo-apnea sono risultate più frequenti nelle crisi bitemporali (50%).

Nella popolazione studiata l'aumento della frequenza cardiaca è risultata essere la modificazione cardiorespiratoria critica più frequente, con prevalenza di tachicardia marcata nelle crisi temporali destre. Manifestazioni a tipo di bradicardia/asistolia e ipopnea sono risultate prevalenti rispettivamente nelle crisi temporali destre e bitemporali.

### *Bibliografia*

1. Mayer H et al. [EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy](#). *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):324-8.
2. Lacuey N et al. [The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures](#). *Epilepsia*. 2018 Mar;59(3):573-582



## *Epilessia occipitale ed occipitale plus: semeiologia critica e caratteristiche anatomo-cliniche di una popolazione di pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia*

V. Pelliccia<sup>1</sup>, V. Manfioli<sup>2</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, V. Mariani<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" – Ospedale Niguarda Milano

<sup>2</sup>UOC Neurologia - Ospedale Santa Maria della Misericordia Rovigo

L'epilessia occipitale è rara ed è spesso sotto-diagnosticata. Obiettivo dello studio è individuare le caratteristiche dell'epilessia occipitale o dell'epilessia occipitale in associazione con altri lobi (occipitale *plus*).

Sono stati selezionati 90 (6%) tra 1499 pazienti con epilessia farmaco-resistente operati (1996-2015) presso il Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari", secondo i seguenti criteri: - libertà da crisi dopo un intervento nel lobo occipitale isolatamente o in associazione con il parietale e/o temporale; - follow-up >36 mesi. I pazienti sono stati suddivisi in occipitali puri, parieto-occipitali, temporo-occipitali, temporo-parieto-occipitali; abbiamo analizzato la semeiologia critica e i dati anatomo-elettro-clinici.

Otto pazienti (9%) sono stati operati nel lobo occipitale, 9 (10%) in parieto-occipitale, 33 (37%) nei lobi temporo-occipitali e 40 pazienti (44%) in temporo-parieto-occipitale.

L'esordio di malattia è stato 6,1 anni (DS±4,7) e l'età media all'intervento 17,7 anni (DS±11,9), con un'elevata frequenza di crisi pre-intervento (media 71,02/mese). Dal punto di vista semeiologico, un deficit del campo visivo e/o un'alterazione della motilità oculare sembrano avere un valore lateralizzante così come le allucinazioni visive, ma entrambi possono essere presenti anche nelle epilessie occipitali *plus*. La deviazione del capo e/o dello sguardo, non sembra avere alcun valore localizzatorio né lateralizzante.

L'epilessia occipitale pura è difficilmente distinguibile dall'epilessia occipitale *plus* sulla base dei soli dati semeiologici e clinici, essendo il network che sottende al sistema visivo estremamente complesso e coinvolgente più lobi anche a distanza dalle regioni visive primarie.



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Comunicazioni libere  
*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ PEDIATRICA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## Spettro clinico e correlazioni genotipo-fenotipo associate a mutazioni in PRRT2

G. Balagura, M.S. Vari, F. Pinto, F. Zara, P. Striano

Istituto "G. Gaslini", U.O. Neurologia pediatrica e malattie muscolari, Genova; Università degli Studi di Genova

PRRT2 è un gene collocato sul cromosoma 16p11.2 coinvolto nella modulazione del rilascio delle vescicole sinaptiche nel Sistema Nervoso Centrale<sup>1</sup>. Lo spettro clinico associato alle mutazioni è ampio e in evoluzione<sup>2</sup>.

Testare una coorte pediatrica per mutazioni in PRRT2 e valutare le correlazioni genotipo-fenotipo.

Il gene PRRT2 è stato sequenziato (Sanger) in 40 probandi con crisi neonatali-infantili benigne (BNIS) con/senza discinesia parossistica kinesigenica (PKD) e/o emicrania emiplegica (HM). Sui non-mutati è stato eseguito CGH-array. Con probando mutato, anche i genitori e i familiari affetti sono stati testati.

20/40 probandi risultano mutati in PRRT2 con genotipo eterozigote: c.649dupC (17, uno de novo), c.649C>T (1), c.872C>T (1), c.679C>T (1; non riportata) e delezione in 16p11.2 (2). 17 famiglie risultano portatrici di mutazione o delezione (31/43 familiari, affetti e non). I fenotipi associati alle mutazioni sono: BNIS, BNIS con PKD, BNIS con PKD ed HM, e non affetti. Ritardo del linguaggio o dello sviluppo è associato in 6 casi. La terapia antiepilettica è eterogenea oppure assente, senza significative differenze nell'età di remissione dei probandi.

Mutazioni in PRRT2 sono caratterizzate da pleiotropia e penetranza incompleta, di conseguenza è difficile stabilire sicure correlazioni genotipo-fenotipo all'interno dello spettro clinico. Tuttavia, l'impatto clinico del test genetico per PRRT2 ha rilevanza diagnostica, prognostica e nel follow-up dei pazienti, specialmente per la possibilità di future associazioni con disturbi neurologici quali PKD e/o HM.

### Bibliografia

1. Valente P, Castroflorio E, Rossi P, et al. PRRT2 Is a Key Component of the Ca<sup>2+</sup>-Dependent Neurotransmitter Release Machinery. *Cell Reports*. 2016;15(1):117-131. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.005.
2. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, et al. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases, *Brain*, Volume 138, Issue 12, 1 December 2015, Pages 3476–3495, <https://doi.org/10.1093/brain/awv317>



## *Un nuovo fenotipo associato a mutazione ATP1A2*

*P. De Liso<sup>1</sup>, L. Travaglini<sup>2,3</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, A. Capuano<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, E. Bertini<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

<sup>2</sup>Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative – Laboratorio di Medicina Molecolare, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

<sup>3</sup>Dipartimento di Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

Mutazioni a carico del gene ATP1A2 sono state associate ad Emiplegia Alternante ed Emicrania Emiplegica, più raramente ad epilessia. Descriviamo due casi con fenotipo inusuale caratterizzato da severa epilessia focale, disabilità cognitiva ed episodi parossistici di emiplegia.

1) Ragazza di 30 anni con epilessia focale dall'età di 6 mesi. A 7 mesi episodio di Stato Epilettico. Incompleto controllo delle crisi con valproato e clonazepam. All'età di 9 anni presenta un primo episodio di emiplegia in corso di febbre, non associato ad emicrania, né a crisi epilettiche. RM encefalo normale. Nel corso del tempo, tali episodi si sono verificati sia in concomitanza di piccoli traumi, febbre o durante lo stato post-critico, protrandosi anche per diversi giorni; ultimo episodio a 23 anni. Ha una disabilità cognitiva, di grado severo. Attualmente è libera da crisi sia epilettiche che emiplegiche da 6 anni, controllate da valproato e dintoina. Non risultano crisi di emicrania.

2) Ragazzo di 25 anni, con disabilità cognitiva di grado moderato. Esordio di crisi di tipo focale all'età di 10 mesi in corso di febbre. A 4 anni, primo episodio di emiparesi sinistra manifestatasi in seguito ad una crisi emiclonica; Rm encefalo normale, EEG con anomalie lente sull'emisfero di destra. Il deficit motorio si è protratto per alcuni mesi. Dai 7 anni incremento della frequenza delle crisi, dimostratesi resistenti a diversi trattamenti, con buona risposta a perampanel ed oxcarbazepina. Persistono episodi parossistici di emiparesi di durata prolungata, anche settimane, con lateralizzazione incostante, associati talora ad attacchi emicranici, talora a febbre o dopo crisi epilettiche.

Entrambi i soggetti sono stati sottoposti a NGS per disturbi del movimento (102 geni), che ha documentato una mutazione de novo del gene ATP1A2 (rispettivamente: c.2335A>C (p.S779R) e c.889G>A, p.(A297T)), entrambe non descritte in letteratura.

Il fenotipo descritto è caratterizzato da epilessia severa, disabilità cognitiva ed episodi di emiplegia non strettamente legati a crisi emicraniche od epilettiche. Tale fenotipo deve essere distinto dalle altre condizioni conosciute associate a mutazione ATP1A2, nonché dalle patologie mitocondriali.

### *Bibliografia*

1. Al-Bulushi B, Al-Hashem A, Tabarki B. A wide clinical phenotype spectrum in patients with ATP1 A2 mutations. *J Child Neurol* 2014 Feb;29(2):265-8.

2. Pisano T, Spiller S, Mei D et al. Functional characterization of a novel C-terminal ATP1A2 mutation causing hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2013 Dec;33(16):1302-10.



## Correlazioni genotipo-fenotipo nella encefalopatia KCNQ2-correlata: caratteristiche elettrocliniche e neuroradiologiche in 11 pazienti Italiani

M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, F. Malerba<sup>1</sup>, F. Marchese<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, M. Tagliatela<sup>2</sup>, P. Striano<sup>1</sup> and the Collaborative LICE network on KCNQ2 EE

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli "Federico II", Napoli

L'encefalopatia epilettica KCNQ2-correlata è dovuta a mutazione *de novo* nel gene KCNQ2, responsabile, inoltre, delle convulsioni benigne familiari neonatali. Le crisi insorgono nel periodo neonatale e generalmente scompaiono entro qualche anno, con miglioramento delle anomalie EEG ma persistenza di severi deficit neurologici.

Studio multicentrico per caratterizzazione elettro-clinica e neuroradiologica di pazienti con mutazioni *de novo* in KCNQ2.

11 pazienti (5M, 6F) con mutazione missense in KCNQ2; età media: 7,5 aa ( $\pm 7,2$ ); esordio crisi: 1,7 giorni; follow-up: 4,3 anni (range 4 mesi – 24 anni); epilessia regredita in 5 pz.

Crisi focali isolate o in cluster associate o meno a desaturazione e cianosi sono presenti in tutti i pz, crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate in 3, crisi in corso di rialzo termico in 1 pz. L'EEG intercritico mostra in 10 pz (91%) un rallentamento dell'attività cerebrale di fondo, presenza di burst-suppression e punte o scariche diffuse di complessi punte-onda e poli-punte-onda, talora con attivazione durante il sonno. Farmaci antiepilettici più utilizzati: PB, PHT, VGB, LEV, B6, ACTH, CBZ. Nessuno trattato con RTG. Risposta preferenziale con CBZ.

Tutti i pz hanno effettuato una valutazione dello sviluppo psicomotorio con riscontro di severo RPM. Alterazioni del neuroimaging aspecifiche in 5 pz: in 3 lieve atrofia cerebrale e alterazione del segnale della sostanza bianca, in 5 assottigliamento del corpo calloso.

L'analisi attuale della casistica dimostra un'omogeneità dei dati, sia dal punto di vista elettro-clinico che dell'outcome; sarà necessario implementare la casistica per migliorare la correlazione genotipo-fenotipo e avviare precocemente adeguata terapia farmacologica.

### Bibliografia

1. Millichap JJ et al, *Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizure caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function-variant*, *Epilepsia*. 2017 Jan
2. Weckhuysen S et al, *Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients*. *Neurology* 2013



## *Epilessie SCN2A correlate. Studio elettroclinico longitudinale di 11 soggetti*

T. Lo Barco<sup>1</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>, E. Fiorini<sup>2</sup>, R. Solazzi<sup>1</sup>, E. Castino<sup>1</sup>, J. Proietti<sup>1</sup>, S. Russo<sup>2</sup>, F. Zimbardo<sup>1</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>3</sup>, F. Darra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Neuropsichiatria Infantile – AOUI Verona

<sup>2</sup>Istituto Auxologico, Milano

<sup>3</sup>Centro Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica, Verona

Mutazioni SCN2A sono state associate a molteplici forme di epilessia (BFNIS, encefalopatie epilettiche più o meno precoci, epilessie inclassificabili)<sup>1,2,3</sup>. Nell'intento di contribuire alla definizione fenotipica delle forme di epilessia SCN2A-correlate, riportiamo lo studio elettroclinico di 11 soggetti (5 femmine, 6 maschi) di età 2 mesi – 22 anni, seguiti longitudinalmente presso l'UOC di NPI di Verona.

Sono stati analizzati: antecedenti familiari, età, quadro neurologico e semeiologia delle crisi all'esordio, quadro neuroradiologico, evoluzione del quadro elettroclinico intercritico-critico e neuropsicologico a medio e lungo termine, risposta al trattamento, tipo di mutazione.

Le mutazioni sono *missense* in 10 casi, *troncante* in 1; *de novo* in 5, ereditate in 5. Le caratteristiche elettrocliniche hanno permesso di classificare i soggetti in: "BFNIS" (5), "BIS" (1), "Developmental Epileptic Encephalopathy" (3: 1 ad esordio neonatale, 1 infantile, 1 nel terzo anno con pre-esistente quadro autistico), Epilessia con crisi febbrili ed afebrili (GEFS+) (2). In 2 soggetti (1 con BFNIS, 1 con GEFS+) compare nel corso dell'evoluzione un quadro di ESES, con assenze atipiche e crisi inibitorie in 1. Al follow-up: 5 pazienti (3-22 anni) sono liberi da crisi e dal trattamento, in 3 (2-3 anni) le crisi sono farmacologicamente controllate, in 3 (3-16 anni) risultano farmaco-resistenti.

Il nostro contributo conferma l'elevata eterogeneità dello spettro di epilessie potenzialmente correlate a mutazioni SCN2A. Significativi risultano l'aver documentato la possibile correlazione con quadri di GEFS+, solo eccezionalmente menzionati in letteratura, e la correlazione con quadri di ESES ad evoluzione favorevole in forme di epilessia diverse tra loro.

### *Bibliografia*

1. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. Wolff et al, *Brain*, 2017.
2. The voltage-gated sodium channel gene SCN2A and idiopathic generalized epilepsy. Haug et al, *EpilepsyRes.* 2001
3. Clinical spectrum of SCN2A mutations. Shi et al. [Brain Dev.](#) 2012



## Pazienti con mutazioni de novo KCNQ2 vs STXBP1 : encefalopatie epilettiche a confronto

F. Marchese<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, G. Balagura<sup>1</sup>, F. Malerba<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, M. Tagliatela<sup>2</sup>, P. Striano<sup>1</sup> and the Collaborative LICE network on EE

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli "Federico II", Napoli

Mutazioni dei geni KCNQ2 e STXBP1 determinano encefalopatie epilettiche farmacoresistenti ad esordio neonatale, pattern EEG di burst-suppression e severa disabilità intellettiva.

Studio multicentrico per caratterizzazione elettro-clinica e neuroradiologica a confronto di pazienti con mutazioni in KCNQ2 e STXBP1.

18 pazienti con mutazione de novo (missenso) in KCNQ2 e 16 pazienti con mutazioni de novo (inserzioni/delezioni, missenso e stop-codon) in STXBP1. Età di esordio delle crisi più precoce nella coorte KCNQ2 (media a 1,8 giorni dalla nascita) con crisi focali, isolate o in cluster, e tonico-cloniche secondariamente generalizzate, con componenti autonome. Nella coorte STXBP1 esordio delle crisi più variabile (media 48,7 giorni, range 1 giorno-11 mesi) con spasmi e crisi tonico-cloniche associati ad automatismi orali. L'EEG intercritico mostra in entrambi i casi rallentamento dell'attività di fondo, anomalie multifocali e presenza di burst-suppression con evoluzione in ipsaritmia più frequentemente nei pazienti STXBP1. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a politerapia farmacologica; nei pazienti KCNQ2 si è riscontrata una migliore risposta alla terapia con regressione delle crisi nel 61% dei casi (vs 44% STXBP1). La valutazione dello sviluppo psicomotorio evidenzia in entrambe le coorti RPM da moderato a severo (stereotipie, iperattività, tremori, atassia e tetraparesi prevalentemente nei pazienti STXBP1). Il neuroimaging mostra alterazioni aspecifiche non evolutive della sostanza bianca più frequenti nella coorte KCNQ2 (33%).

L'analisi della casistica dimostra peculiari caratteristiche elettrocliniche e neuroadiologiche nei pazienti con mutazioni in KCNQ2 e STXBP1. Sarà necessario implementare la casistica per migliorare ulteriormente la correlazione genotipo-fenotipo e permettere una precoce diagnosi differenziale.

### Bibliografia

1. Stamberger H et al. *STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. Neurology. 2016;86:954-962.*
2. Allen NM, Mannion M, Conroy J, et al. *The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. Epilepsia 2014;55:e99-e105*
3. Devaux J, et al. *A possible link between KCNQ2- and STXBP1-related encephalopathies: STXBP1 reduces the inhibitory impact of syntaxin-1A on M current 2017; 58(12):2073-2084.*



## ***Stato Mioclonico in soggetti con mutazioni SCN8A***

*R. Solazzi<sup>1</sup>, D. Zini<sup>1</sup>, T. Lo Barco<sup>1</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>, E. Osanni<sup>2</sup>, M. Mastrangelo<sup>3</sup>, E. Fiorini<sup>1</sup>, S. Russo<sup>4</sup>, L. Spaccini<sup>3</sup>, V. Colamaria<sup>1</sup>, A. Bertoldo<sup>1</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>1</sup>, F. Darra<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>*UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona*

<sup>2</sup>*Unità di Epilettologia, IRCCS Eugenio Medea, Conegliano Veneto*

<sup>3</sup>*Unità di Neurologia Pediatrica e Genetica, Ospedale dei bambini "Buzzi" - ASST FBF Sacco, Milano*

<sup>4</sup>*Dipartimento di Genetica Molecolare, Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Mutazioni del gene SCN8A sono state associate ad un ampio spettro di epilessie<sup>1,2</sup>. Il fenotipo clinico è frequentemente caratterizzato da preesistente compromissione dello sviluppo, crisi precoci farmaco-resistenti ed evoluzione in encefalopatia epilettica con grave disabilità neurologica e cognitiva. Spesso si associano disordini del movimento (hyperekplexia, distonia, discinesie, coreoatetosi, startle e mioclono). Scopo del presente contributo è documentare la possibile occorrenza di uno Stato Mioclonico.

Si tratta di 4 soggetti (3 femmine, 1 maschio) di età compresa tra 16 e 29 anni, portatori di mutazione SCN8A de novo, nei quali sono stati in particolare analizzati il quadro elettroclinico intercritico e critico all'esordio e nel corso dell'evoluzione, mediante registrazioni videoEEG poligrafiche seriate.

Il quadro neurologico di esordio è significativamente compromesso in 2/4 soggetti. Le crisi esordiscono tra 50 giorni e 11 mesi, focali motorie in due, tonico-vibratorie in due. In due soggetti compaiono inoltre assenze miocloniche a 10 e 11 mesi. Lo stato di male mioclonico compare rispettivamente a 12, 17, 19 mesi e 7 anni. In tutti i casi risulta farmaco-resistente e si associa a progressivo deterioramento del quadro neurologico e cognitivo. Il quadro neurologico all'ultima osservazione è caratterizzato da gravi segni di compromissione piramidale ed extrapiramidale, mioclono corticale, assenza di significativa autonomia motoria e grave deficit cognitivo.

Si sottolinea come l'evoluzione in stato mioclonico nei soggetti con mutazione SCN8A possa essere molto più frequente di quanto ad oggi riportato e come, rimanendo misconosciuto, possa contribuire al progressivo deterioramento del quadro motorio e cognitivo dei soggetti affetti.

### *Bibliografia*

*1. Larsen et al., The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. Neurology. 2015*

*2. Gardella et al., Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. Ann Neurol. 2016*



## ***Importanza dei test funzionali nella diagnosi dell'epilessia temporale laterale autosomica dominante***

*E. Dazzo<sup>1</sup>, P. Pulitano<sup>2</sup>, S. Binelli<sup>3</sup>, G. Coppola<sup>4</sup>, A. La Neve<sup>5</sup>, O. Mecarelli<sup>2</sup>, R. Michelucci<sup>6</sup>, C. Nobile<sup>4,7</sup>*

<sup>1</sup>*Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze, Sede di Padova*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università La Sapienza di Roma*

<sup>3</sup>*Fondazione Carlo Besta, Istituto di Neurologia, Milano*

<sup>4</sup>*Neuropsichiatria infantile, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno*

<sup>5</sup>*Neurologia Clinica, Università di Bari*

<sup>6</sup>*IRCCS- Istituto di Scienze Neurologiche, Ospedale di Bellaria, Bologna*

<sup>7</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova*

L'epilessia temporale laterale autosomica dominante (ADLTE; OMIM 600512) è caratterizzata da sintomi uditivi o afasia e viene trasmessa con modalità autosomica dominante con penetranza ridotta (circa il 70%). Tre sono i geni implicati nell'eziologia dell'ADLTE, rispettivamente LGI1 e RELN, che codificano per proteine che vengono secrete, e MICAL-1, che codifica per una proteina intracellulare con attività ossidoriduttasica, che depolimerizza i filamenti di actina. Il test funzionale, utilizzato da tempo per stabilire gli effetti delle varianti in LGI1 sulla funzione della proteina codificata è il test di secrezione, mentre nel caso di RELN e MICAL-1 non vengono eseguiti test funzionali. Allo scopo di verificare gli effetti delle varianti identificate nei due geni RELN e MICAL-1 abbiamo messo a punto un test di secrezione per RELN e un test enzimatico per MICAL-1, entrambi basati su cellule trasfettate.

Abbiamo valutato l'effetto di sette varianti identificate nel gene RELN e tre nel gene MICAL-1 in famiglie con ADLTE sulla funzione delle proteine da essi codificate. Nel caso di RELN il test ha dimostrato che tali varianti determinano un difetto di secrezione di entità variabile, mentre nel caso di MICAL-1 ha dimostrato che due delle varianti analizzate inducono un aumento dell'attività ossidoreduttasica, con conseguente aumento della depolimerizzazione dell'actina, mentre la terza non ha nessun effetto.

Questo studio evidenzia l'importanza dei test funzionali. Suggestisce, inoltre, che per garantire una diagnosi molecolare più affidabile e stabilire con più precisione l'effetto di ogni variante, sarebbe consigliabile il loro utilizzo a supporto degli strumenti bioinformatici.



***Sicurezza ed Efficacia a lungo termine della terapia enzimatica sostitutiva con cerliponase alfa in bambini affetti da CLN2: risultati a due anni da uno studio multicentrico di estensione***

*N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. Schulz<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>3</sup>, P. Gissen<sup>3</sup>, E. de los Reyes<sup>4</sup>, H. Cahan<sup>5</sup>, P. Slasor<sup>5</sup>, T. Ajayi<sup>5</sup>, D. Jacoby<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>*Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy*

<sup>2</sup>*University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany*

<sup>3</sup>*Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK*

<sup>4</sup>*Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, OH, USA*

<sup>5</sup>*BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA*

La ceroidolipofuscinosi tipo 2 è una malattia neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale. Uno studio di fase 1/2 (NCT01907087) ha dimostrato che l'infusione bimensile intracerebroventricolare di Cerliponase Alpha (300 mg), determina un rallentamento della progressione della malattia. Questo studio di estensione (NCT02485899) valuta la sicurezza e l'efficacia di Cerliponase Alpha fino a 240 settimane.

I soggetti che hanno completato la fase 1/2 hanno continuato ad essere trattati con Cerliponase Alpha (300 mg). I dati cumulativi da entrambe gli studi sono stati utilizzati per la sicurezza a lungo termine e l'efficacia.

24 soggetti sono stati trattati con Cerliponase Alpha in uno studio di fase 1/2 (15 femmine, media (DS) età 4.3 anni(1.24)); 23 soggetti sono stati arruolati in una fase di estensione. Tutti i pazienti hanno presentato eventi avversi (Grado 1-2): febbre, vomito, e convulsioni. Venti soggetti (83%) hanno presentato almeno un evento avverso serio. È stata osservata una significativa attenuazione del declino nel punteggio della scala Hamburg (motorio e linguaggio) (media (95% CI): 0.27 (0.12, 0.42) punti/48 settimane,  $p < 0.0001$ ) se paragonato con un rate di declino di 2.0 punti/48 settimane in pazienti non trattati. Il responder rate (perdita  $< 2$  punti in 48 settimane) a 96 settimane (100%,  $p < 0.0001$ ) era migliorato se paragonato a quello osservato a 48 settimane.

Questi dati suggeriscono che la terapia enzimatica sostitutiva con Cerliponase Alpha ha un profilo di sicurezza accettabile ed una efficacia che si mantiene stabile nel tempo.

*Questo studio è stato realizzato con il supporto economico di Biomarin*



## *Epilessia Con Crisi Ipermotorie nel Sonno in Età Pediatrica*

M.E. Santarone<sup>1,2</sup>, D. Caputo<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, L. Fusco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Unità Clinica di Neurologia, Roma

<sup>2</sup>Policlinico Tor Vergata, Unità Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Roma

<sup>3</sup>Ospedale San Paolo, Unità Clinica di Neurologia, Milano

Valutare le caratteristiche elettrofisiologiche e cliniche, l'eziologia e la risposta alla terapia dell'epilessia con crisi ipermotorie nel sonno (SHE) in età pediatrica.

Analizzando la documentazione clinica, strumentale e video-EEG presente nel database dei lunghi monitoraggi video-elettroencefalografici (LTM-video-EEG) effettuati presso la nostra unità clinica di Neurologia tra il Gennaio 2009 e il Gennaio 2018, abbiamo selezionato 33 pazienti, con almeno 1 crisi registrata durante la LTM-video-EEG e soddisfacenti un livello di certezza secondo i nuovi criteri diagnostici di SHE (1).

Dei 33 pazienti, 10 (30%) erano femmine e 23 (70%) maschi. L'età media all'esordio era 5 anni e 9 mesi. Diciassette pazienti (51%) erano alla loro prima registrazione EEG. Una causa genetica è stata riscontrata in 2 pazienti (6%); in 16 pazienti (48%) l'epilessia era lesionale e in 12 di questi (75%) associata a una displasia corticale focale. Dopo la LTM-videoEEG, 30 pazienti (94%) hanno iniziato una terapia con carbamazepina (CBZ). Tra i 29 pazienti con un lungo follow-up (durata media 18 mesi), 15 (51%) hanno ottenuto libertà da crisi e 3 (10%) hanno raggiunto un buon outcome clinico (meno di 1 crisi/mese) solo con la CBZ. Tra gli 8 pazienti con epilessia farmaco-resistente, 5 (62%) stavano assumendo CBZ e 2 (25%) sono stati sottoposti a chirurgia, ottenendo libertà da crisi al primo follow-up successivo all'intervento (2 mesi).

I nostri dati mostrano che l'eziologia prevalente nella SHE pediatrica è lesionale e il farmaco antiepilettico più efficace è la CBZ, associandosi ad un'alta probabilità di libertà da crisi anche in questi casi.

### *Bibliografia*

1. [Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. \*Neurology\*. 2016 May 10;86\(19\):1834-42. doi: 10.1212/WNL.0000000000002666. Epub 2016 Apr 15.](#)



## ***Caratteristiche elettrocliniche precoci ed outcome a 6 anni di vita in 61 soggetti con Sindrome di Dravet (SD) nati tra il 1972 e il 2010***

*F. Darra<sup>1</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>, F. Offredi<sup>1</sup>, R. Opri<sup>1</sup>, G. Rizzi<sup>1</sup>, E. Castino<sup>1</sup>, V. Beozzo<sup>1</sup>, E. Fiorini<sup>1</sup>, E. Boni<sup>1</sup>, M. Marangone<sup>1</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>2</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*UOC Neuropsichiatria Infantile – AOUI Verona*

<sup>2</sup>*Centro Ricerca per le Epilessie in Età Pediatrica - Verona*

Le correlazioni genotipo-fenotipo e le caratteristiche elettrocliniche della SD aventi significato prognostico non sono unanimemente definite.

Nell'ottica di valutare quali caratteristiche possano predire la prognosi e se questa sia cambiata negli anni, abbiamo effettuato uno studio elettroclinico di 61 soggetti (età 9-46 anni, nati tra 1972-2010), seguiti presso l'UO di NPI di Verona.

La popolazione è così suddivisa: nati tra il 1972-1990 (Gruppo 1: 20), 1991-2000 (Gruppo 2: 22), 2001-2010 (Gruppo 3: 19).

Sono state analizzate: età alla diagnosi, tipo di mutazione, caratteristiche elettrocliniche di esordio ed evoluzione, outcome a lungo termine. In base all'outcome cognitivo all'età di 6 anni sono stati suddivisi in due gruppi: QI normale/DI lieve (18) e DI moderata/severa (43).□

L'incidenza dei casi con DI moderata/severa predomina nel gruppo 3 (80%). Prognosticamente sfavorevoli risultano: esordio <6 mesi, fenotipo "mioclonico" (assenze con mioclonie, mioclonie massive), foto-pattern sensibilità e autoinduzione. Non correlano con l'outcome: tipo di mutazione, semeiologia delle crisi all'esordio, andamento delle crisi convulsive nei primi anni. Le suddette correlazioni sono staticamente significative nei tre gruppi, risultando invariate negli anni.

Le caratteristiche elettrocliniche dei primi anni costituiscono il solo elemento prognosticamente significativo. La minore incidenza di soggetti con outcome cognitivo più severo nel gruppo 3 risulta sostanzialmente correlata alla progressiva espansione dello spettro fenotipico della SD. Solo ulteriori studi a lungo termine in soggetti nati dopo il 2010 consentiranno di valutare quanto eventuali nuovi trattamenti farmacologici e una più precoce ed adeguata presa in carico siano in grado di migliorare l'outcome a lungo termine.



## **ZX008 (Fenfluramina) nella Sindrome di Dravet (SD): risultati di uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo**

N. Specchio<sup>1</sup>, D. Battaglia<sup>2</sup>, F. Beccaria<sup>3</sup>, B. Ceulemans<sup>4</sup>, F. Darra<sup>5</sup>, F. Ragona<sup>6</sup>, L. Lagae<sup>7</sup>, A. Romeo<sup>8</sup>, P. Striano<sup>9</sup>, J.E. Sullivan<sup>10</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, G.M. Farfel<sup>11</sup>, B.S. Galer<sup>11</sup>, A. Gammaitoni<sup>11</sup>, G. Morrison<sup>11</sup>, A. Mistry<sup>11</sup>, A. Barbato<sup>11</sup>, R. Guerrini<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>UOC Neuropsichiatria Infantile, Policlinico A. Gemelli, Roma

<sup>3</sup>Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera C. Poma, Mantova

<sup>4</sup>Division of Child Neurology, University Hospital Antwerp, University of Antwerp, Belgium

<sup>5</sup>Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale Borgo Roma, Verona

<sup>6</sup>Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>7</sup>University Hospital Leuven, Belgium

<sup>8</sup>Neurologia Pediatrica, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

<sup>9</sup>Ospedale Giannina Gaslini, Genova

<sup>10</sup>UCSF School of Medicine, San Francisco, USA

<sup>11</sup>Zogenix Inc, Emeryville, USA

<sup>12</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze

Riportiamo i risultati dello studio di Fase III di due posologie di Fenfluramina (ZX008) verso placebo rispetto alla variazione della frequenza delle crisi convulsive (FCC) in pazienti con SD.

Sono stati arruolati pazienti di età tra i 2 e 18 anni con una diagnosi di SD. Sono stati randomizzati pazienti con un numero di crisi pari o superiore a 6 nelle 6 settimane di periodo baseline. La randomizzazione prevedeva un rapporto di 1:1:1 tra ZX008 0.8 mg/kg/die (30 mg/die), 0.2 mg/kg/die, o placebo. L'obiettivo primario di efficacia era la variazione media mensile della FCC tra ZX008 0.8 mg/kg/die e placebo durante le 14 settimane di trattamento.

119 pazienti arruolati e randomizzati (n=40, 0.8 mg/kg/die; n=39, 0.2 mg/kg/die; n=40, placebo). L'età media 9 anni (2-18). 110 (92%) hanno completato lo studio (85% 0.8 mg/kg/die; 100% 0.2 mg/kg/die; 93% placebo). La FCC media baseline è stata di circa 40 crisi/mese. ZX008 0.8 mg/kg/die ha dimostrato una riduzione del 63.9% della media mensile di FCC verso placebo (p<0.001). La percentuale mediana di riduzione della FCC mensile è stata del 72.4% (ZX008 0.8 mg/kg/die) vs 17.4% (placebo) (p<0.001). Né valvulopatie, né ipertensione polmonare sono stati evidenziati al monitoraggio cardiologico.

I pazienti trattati con ZX008 hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa nella FCC verso placebo. ZX008 è stato ben tollerato, senza segni di valvulopatia o ipertensione polmonare. ZX008 può rappresentare un importante ed efficace opzione terapeutica per i pazienti con SD.

*Questo studio è stato finanziato da Zogenix Inc.*



## Disordini del movimento nella Sindrome di Angelman

S. Gasparini<sup>1,2</sup>, C. Sueri<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, D. Branca<sup>1</sup>, T. D'Agostino<sup>1</sup>, G. Ferrigno<sup>2</sup>, M. Ascoli<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria  
<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro

I disordini del movimento sono di comune riscontro nella Sindrome di Angelman (SA) (1), seppure esistano poche descrizioni in letteratura (2-3). Il mioclono corticale associato o meno ad alterazione EEG, è descritto nella maggioranza dei pazienti, seppur in casistiche limitate (2-3). La distonia è riportata in un unico lavoro (2) e la sua prevalenza non è nota. Scopo dello studio è valutare prevalenza e severità di mioclono e distonia in un ampio gruppo di soggetti con SA.

Pazienti con SA reclutati nel corso di congressi nazionali dell'Organizzazione SA, sono stati sottoposti a valutazione clinico-anamnestica, esame neuropsicologico e video-poligrafia (EEG+EMG) con manovre di attivazione del mioclono. Sono state esaminate: severità, caratteristiche neurofisiologiche e risposta alle manovre di attivazione del mioclono; presenza, localizzazione e severità della distonia.

Sono stati inclusi 24 pazienti (12 F, età mediana 19 anni, range 3.4-48.3). Diciotto pazienti (di cui 15 in terapia antiepilettica) presentavano mioclono corticale a riposo agli arti superiori, non associato a modifiche EEG, incrementato dalle manovre di attivazione. Il mioclono era severo ( $\geq 1$ /minuto) in 13/18 soggetti. Ventuno/24 soggetti presentavano distonia di diversa severità agli arti superiori (modesta in 12/21, lieve in 9/21) e 5/21 presentavano distonia anche al collo (modesta in 4/5, lieve in 1/5).

Il nostro studio su un'ampia casistica di pazienti con SA, dimostra che il mioclono corticale è spesso severo e raramente associato ad anomalie EEG. La distonia è più comune agli arti superiori e spesso di severità lieve/moderata.

### Bibliografia

1. Williams CA, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006;140:413-8.
2. Guerrini R, et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996;40:39-48.
3. Goto M, et al. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain Dev* 2015;37:216-22.



## ***L'epilessia nella acidemia metilmalonica con omocistinuria: caratteristiche elettrocliniche***

*R. Cusmai<sup>1</sup>, S. Marciano<sup>2</sup>, D. Martinelli<sup>3</sup>, G. Olivieri<sup>3</sup>, P. De Liso<sup>1</sup>, D. Longo<sup>4</sup>, S. Pro<sup>1</sup>, F. Vigeveno<sup>1</sup>, C. Dionisi Vici<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>UO di Neurologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>2</sup>U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università di Roma Tor Vergata, Roma*

*<sup>3</sup>UO di Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>4</sup>UO di Neuroradiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

L'epilessia è una delle manifestazioni nei pazienti con acidemia metilmalonica ed omocistinuria ma il meccanismo patogenetico non è del tutto chiaro

Descriviamo le caratteristiche elettrocliniche dell'epilessia in 10 pazienti con acidemia metil malonica con omocistinuria.

Sono state analizzate le caratteristiche cliniche, EEG e neuroradiologiche di 10 bambini .

Di 30 pazienti con diagnosi di MMA con omocistinuria, 10 pazienti (28,57%) erano affetti da epilessia con esordio dal periodo neonatale al primo anno di vita.

Crisi focali erano presenti in tutti i pazienti. Due bambini con esordio rispettivamente a tre e sei mesi con spasmi avevano un quadro di encefalopatia epilettica. Un paziente ha presentato uno stato epilettico focale.

Gli EEG intercritici erano caratterizzati da un'attività cerebrale scarsamente organizzata e differenziata sia in sonno che in veglia in presenza di anomalie epilettiformi focali o multifocali.

In tre pazienti abbiamo registrato crisi epilettiche focali.

Disabilità intellettiva severa era presente in quattro pazienti, moderata nei restanti cinque, lieve in uno, con un disturbo del comportamento in tre.

Tre presentavano una sindrome distonica generalizzata. In tutti era presente ipovisione e nistagmo.

La RM encefalo ha mostrato in tutti un'ipoplasia del corpo calloso associata in 7 ad una atrofia cerebrale, ed in 4 ad alterazioni della sostanza bianca.

L'epilessia è una delle manifestazioni comune nei pazienti con MMA con omocistinuria. Le crisi focali sono predominanti rispetto ad altri tipi di crisi e tendono a persistere nel corso dell'evoluzione. La disabilità intellettiva è presente in tutti i pazienti.



## Caratterizzazione clinica e trattamento dello stato di male in età evolutiva

D. Chiarello<sup>1</sup>, L. Maltoni<sup>1</sup>, A. Lividini<sup>1</sup>, F. Duranti<sup>1</sup>, C. Spadoni<sup>1</sup>, S. Taormina<sup>1</sup>, L. Stracqualursi<sup>2</sup>, E. Franzoni<sup>1</sup>, A. Parmeggiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Neuropsichiatria infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna  
<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Statistiche "Paolo Fortunati", Università di Bologna

Identificazione di eventuali fattori di rischio e ruolo della terapia nello stato di male (SE) ed in particolare nello SE refrattario (RSE).

Studio Osservazionale Retrospektivo Monocentrico in pazienti sottoposti a trattamento per SE dal 2000 al 2014. Criteri di inclusione: i) età 1 mese-18 anni; ii) trattamento endovenoso eseguito presso la nostra Unità Operativa.

Sono stati reclutati 106 pazienti, di cui il 17,9% ha mostrato un RSE, con tasso di mortalità del 3,8% e di ricaduta del 12,3%. Il 73,6% dei pazienti sono stati sottoposti ad un primo trattamento rescue (97,4% diazepam endoretale). La somministrazione endovenosa di Midazolam è stata la prima scelta sia in assenza (82,2%) che dopo trattamento rescue (71,4%). Nel 40,6% dei casi Midazolam ha risolto lo SE, nel 27,3% è stato necessario ricorrere a una terapia di prima linea (15,1%) o a trattamento con Thiopentale/Propofol (12,3%). La progressione libera da malattia (PFS) correla significativamente con refrattarietà ( $p=0,023$ ), tipo di SE ( $p=0,016$ ) e utilizzo di trattamenti endovenosi aggiuntivi ( $p=0,001$ ). Decesso e recidiva di SE si sono verificati nel 41,2% di SE non convulsivo e nel 23,1% di SE focale e nel 13,5% di SE convulsivo.

La percentuale di refrattarietà del nostro campione è inferiore a quella riportata in letteratura (1) e potrebbe essere correlata all'uso del Midazolam. La PFS è associata sia all'utilizzo di numerosi trattamenti endovenosi e alla refrattarietà, ma anche al tipo di SE, in particolar modo allo SE non convulsivo che richiede tempestivo riconoscimento e approccio terapeutico.

### Bibliografia

1. Lambrechtsen FA et al .Epilepsia 2008;49:615-625



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

**Comunicazioni libere**  
***ASPETTI DIAGNOSTICI E***  
***TERAPEUTICI DELL'EPILESSIA***

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## *Procedure disconnettive in chirurgia dell'epilessia dell'età pediatrica*

*A. De Benedictis<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>2</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, S. Cossu<sup>1</sup>, S. Capelletti<sup>3</sup>, C. Rossi Espagnet<sup>4</sup>, L. Figà Talamanca<sup>4</sup>, A. Napolitano<sup>5</sup>, F. Randi<sup>1</sup>, A. Carai<sup>1</sup>, E. Procaccini<sup>1</sup>, A. Savioli<sup>6</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>, C. E. Marras<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup>Unità di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>4</sup>Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>5</sup>Dipartimento di Fisica Sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>6</sup>Unità di Rianimazione, Dipartimento di Emergenze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Discutere l'efficacia degli approcci disconnettivi nel trattamento di differenti forme di epilessia farmaco-resistente in età pediatrica.

Riportiamo 47 casi sottoposti a procedure disconnettive consecutive (2011-2018). Lo studio prechirurgico ha compreso: esame clinico, video-EEG, RM-3T, inquadramento neuropsicologico, valutazione endocrinologica negli amartomi ipotalamici (AI); 8 pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio invasivo (stereo-EEG). La serie è stata suddivisa in tre gruppi: 1) AI(18); 2) Epilessia lobare(11); 3) Epilessia emisferica(18). Le relative procedure sono state: disconnessione endoscopica robot-assistita (gruppo 1); disconnessione monolobare o temporo-parieto-occipitale (TPO) (gruppo 2); emisferotomia verticale (gruppo 3). In 10 procedure è stato eseguito un monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio. Il follow-up medio è stato di 27,4 mesi. L'outcome epilettologico è stato definito secondo la scala di Engel. Gli AI sono stati valutati secondo la classificazione di Delalande.

12 pazienti hanno sviluppato un deficit postoperatorio transitorio. In due casi si è avuto un peggioramento dell'emiparesi preesistente e un modesto deficit del III nervo cranico. Un paziente ha sviluppato un'ischemia asintomatica dell'area disconnessa. Nel gruppo 3 si è sviluppato un disturbo della dinamica liquorale nel 30% dei casi. I Pazienti Engel I sono stati: 14/18 (gruppo 1); 6/11 (gruppo 2); 11/18 (gruppo 3).

Le disconnessioni sono approcci efficaci in casi pediatrici selezionati e si associano ad una bassa morbilità e una rapida remissione. L'outcome degli AI è migliore per i tipi II e III. Nelle forme multilobari, l'outcome delle disconnessioni TPO è migliore degli approcci frontali. I risultati dell'emisferotomia verticale sono paragonabili a quelli delle altre tecniche.



## ***Emisferotomia laterale e parasagittale: tecnica ed outcome a confronto nel primo studio multicentrico Italiano***

*L. de Palma<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>2</sup>, C. Barba<sup>3</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>1</sup>, G. Carfi-Pavia<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, V. Pelliccia<sup>2</sup>, M. Cossu<sup>2</sup>, C. Rossi-Espagnet<sup>4</sup>, S. Rizzi<sup>3</sup>, F. Giordano<sup>3</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, R. Guerrini<sup>3</sup>, G. Lo Russo<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

<sup>2</sup>*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Niguarda, Milano*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze*

<sup>4</sup>*Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Roma*

Valutare le caratteristiche cliniche e l'outcome di tre differenti tecniche emisferotomiche in bambini e adulti operati.

Abbiamo retrospettivamente valutato il decorso clinico e l'outcome di 92 pazienti con epilessia farmaco-resistente sottoposti ad emisferotomia in tre centri Italiani tra il 2006 e il 2016. Tre differenti approcci all'emisferotomia sono stati applicati: verticale parasagittale, verticale parasagittale modificata e laterale.

L'età media di esordio dell'epilessia è  $1.8 \pm 2.5$  aa; la durata media  $7.4 \pm 7.3$  aa. L'età media alla chirurgia  $9.2 \pm 8.08$  aa. L'eziologia più frequente è la gliosi legata a lesioni ischemiche/traumatiche in età perinatale (41 pz, 44%), seguita dalla Displasia Corticale Focale (23 pz, 25%). L'idrocefalo è la complicazione post-chirurgica più significativa (14,1%) ed è leggermente più frequente nell'approccio parasagittale (21% contro 11%). Non si sono verificati deficit neurologici non attesi. All'ultimo follow-up (media  $2.81 \pm 2.4$  aa) 73% erano liberi da crisi (classe 1 di Engel). Non vi sono differenze statistiche significative sia per quanto riguarda il tipo di approccio ( $p=0,34$ ) che per patologia (congenito contro acquisito contro progressivo). L'unico fattore che chiaramente correla con un outcome peggiore è la ricorrenza acuta delle crisi nel post-operatorio ( $p>0,05$ ). All'analisi multivariata solo la presenza di crisi focali secondariamente generalizzate predice indipendentemente l'outcome (risk ratio 5 2.53, 95% CI 5 1.02–5.85).

La maggior parte dei pazienti ha raggiunto la libertà dalle crisi indipendentemente dall'approccio chirurgico usato e dalla patologia di base. Lo studio ci permetterà di valutare meglio i pazienti candidati all'emisferotomia.



## ***Chirurgia nei pazienti con epilessia ad esordio infantile: analisi delle complicanze e dei fattori di rischio di un decorso gravemente complicato***

*P. d'Orio, M. Rizzi, V. Mariani, V. Pelliccia, G. Lo Russo, F. Cardinale, L. Nobili, M. Cossu*

*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

La chirurgia dell'epilessia in età pediatrica appare ancora poco utilizzata a causa dei potenziali rischi. Scopo del lavoro è confrontare l'insorgenza di eventi avversi legati alla chirurgia nei pazienti con epilessia focale farmaco resistente ad esordio infantile trattati in età pediatrica ed in età adulta e analizzare potenziali fattori di rischio di complicanze gravi con particolare attenzione all'età al trattamento.

Sono stati retrospettivamente analizzati 1282 pazienti con epilessia focale farmacoresistente ad esordio infantile trattati chirurgicamente dal 1996 al 2016. I risultati sul controllo delle crisi, gli eventi avversi postoperatori, incluso il Decorso Gravemente Complicato (DGC: complicanza che ha richiesto un trattamento chirurgico e/o un deficit neurologico permanente e/o il decesso) sono stati confrontati tra i pazienti operati in età pediatrica (< 16 anni) ed in età adulta ( $\geq 16$  anni). L'intera popolazione è stata valutata per i fattori di rischio di DGC.

All'ultimo contatto (mediana di follow-up: 98 mesi) il 74.5% era in classe I di Engel (il 78% dei bambini e il 73% degli adulti). L'incidenza di emorragie intracraniche era maggiore negli adulti. Il 7.8% dell'intera popolazione ha presentato un DGC (il 6.4% dei bambini e l'8.6% degli adulti). All'analisi multivariata, l'aumentare dell'età all'intervento, la chirurgia multilobare e le resezioni rolandiche/perirolandiche ed opercolo-insulari erano fattori di rischio indipendenti di un DGC.

I nostri risultati suggeriscono che i pazienti operati in età pediatrica hanno più probabilità di raggiungere un miglior controllo postoperatorio delle crisi con una più bassa incidenza di complicanze gravi rispetto ai pazienti trattati in età più avanzata.

### ***Bibliografia***

- 1. Barba C, Specchio N, Guerrini R, et al. Increasing volume and complexity of pediatric epilepsy surgery with stable seizure outcome between 2008 and 2014: A nationwide multicenter study. Epilepsy Behav 2017;75:151-7.*
- 2. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery - A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. Epilepsia 2013; 54:840-7.*
- 3. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, et al. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996–2010: a prospective, population-based study. J Neurosurg 2015;122:519-25.*



## Disconnessioni multilobari del quadrante posteriore

M. Rizzi<sup>1,2</sup>, M. Revay<sup>1</sup>, P. Scarpa<sup>3</sup>, P. d'Orio<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>1,2</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, L. Castana<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, G. Lo Russo<sup>1</sup>, M. Cossu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro "Claudio Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia, ASST GOM Niguarda, Milano

<sup>2</sup>Dpt di Neuroscienze, Università degli Studi di Parma, Parma

<sup>3</sup>Centro di Neuropsicologia Cognitiva, ASST GOM Niguarda, Milano

La letteratura riporta diverse serie cliniche relative alle disconnessioni emisferiche nel trattamento di determinate forme di epilessia farmaco-resistente [1,2], tuttavia vi sono limitati dati relativi alle disconnessioni subemisferiche. L'efficacia riportata inoltre è estremamente variabile [3,4,5]. Riportiamo una serie retrospettiva relativa alle disconnessioni multilobari del quadrante posteriore, eseguite presso il nostro Centro nel periodo 2005-2017. Gli outcome epilettologici, neuropsicologici, così come le complicanze, sono discussi.

41 pazienti con una diagnosi di epilessia farmaco-resistente con origine multilobare a livello del quadrante posteriore sono stati considerati. 32 pazienti sono stati sottoposti ad una disconnessione a livello temporo-parieto-occipitale, mentre i restanti 9 a livello temporo-occipitale. L'estensione della resezione è stata modellata sulle caratteristiche patologiche del singolo paziente, basandosi sui dati clinici, EEG ed anatomici.

La mediana dell'età all'inizio degli episodi critici è risultata pari ad 1 anno, mentre l'intervento chirurgico è stato eseguito ad un'età mediana di 13 anni. Con un periodo medio di follow-up di 46,4 mesi, il 73,2% dei pazienti è in classe I di Engel, per quanto riguarda l'outcome epilettologico. Malformazioni corticali ed esiti perinatali sono risultati i più frequenti reperti diagnostici. Un paziente è stato rioperato per un ematoma epidurale senza sequele neurologiche, un altro paziente ha presentato un deficit parziale del terzo nervo cranico. I test neuropsicologici hanno mostrato un miglioramento medio in tutti gli ambiti esplorati.

La chirurgia delle disconnessioni multilobari a livello del quadrante posteriore si è rivelata efficace ad un lungo follow-up. L'incidenza e la severità delle complicanze sono state contenute.

### Bibliografia

1. Villemure JG, Daniel RT (2006). Peri-insular hemispherotomy in paediatric epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2006 Aug;22(8):967-81.
2. Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, Fohlen M, Jalin C, Buret V, Viguier D, Dorfmueller G, Jambaqué I (2007): Vertical parasagittal hemispherotomy: Surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 60:19-32.
3. Daniel RT, Meagher-Villemure K, Farmer JP, Andermann F, Villemure JG (2007): Posterior quadrant epilepsy surgery: Technical variants, surgical anatomy, and case series. *Epilepsia* 48:1429-1437.
4. Mohamed AR, Freeman JL, Maixner W, Bailey CA, Wrennall JA, Simon Harvey AA (2011): Temporoparietooccipital disconnection in children with intractable epilepsy. *J Neurosurg Pediatrics* 7:0-660.
5. Yang PF, Mei Z, Lin Q, Pei JS, Zhang HJ, Zhong ZH, Tian J, Jia YZ, Chen ZQ, Zheng ZY (2014): Disconnective surgery in posterior quadrant epilepsy: A series of 12 paediatric patients. *Epileptic Disorders* 16:296-304.



***“Hidden temporal lobe epilepsy”: casi apparentemente complessi con una soluzione “semplice”***

*G. Tumminelli<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, F. Cardinale<sup>2</sup>, R. Mai<sup>2</sup>, L. Castana<sup>2</sup>, I. Sartori<sup>2</sup>, G. Vatti<sup>1</sup>, S. Francione<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Siena*

*<sup>2</sup>Centro “Claudio Munari” per la Chirurgia dell'Epilessia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano*

Descrivere le caratteristiche elettro-cliniche di un gruppo di pazienti con crisi a partenza dal lobo temporale, in assenza di una clinica suggestiva e di una RM informativa.

Analisi retrospettiva di pazienti che, dopo esplorazione SEEG, hanno beneficiato di lobectomia temporale o di termocoagulazioni (THC) esclusivamente temporali, con un follow-up > 6 mesi.

Tra 240 casi esaminati, sono stati selezionati 20 pazienti: 5 F, età esordio  $11,8 \pm 8,7$ , età intervento  $21,5 \pm 8,5$ , durata di malattia  $31,3 \pm 7,4$ . Clinica: aura assente o aspecifica, segni oggettivi minimi o poco localizzatori; si segnalano automatismi gestuali più o meno precoci in 11/20 pazienti. EEG: costante coinvolgimento intercritico e/o critico temporale. Due pazienti sono stati sottoposti a THC, 17 a lobectomia; in un caso la SEEG aveva evidenziato un esordio temporale ma il paziente ha rifiutato l'intervento. Istologia: FCD II (3/17), FCD IIIa (3/17), MTS (2/17), ectopie di singoli neuroni (2/17), eterotopia laminare (1/17), flogosi (1/17); 4/17 criptogenetici. All'ultimo follow-up tutti i pazienti sono in classe I ad eccezione di uno in classe IIa, e 2 rispettivamente in classe IIIa e IVa (affetti da epilessia temporale neocorticale dominante).

Nei casi con crisi paucisintomatiche o con semeiologia suggestiva di esordio insulo-opercolare con RM negativa per lesioni dal chiaro significato eziologico, l'esplorazione SEEG deve comprendere lo studio del lobo temporale. Dati suggestivi sono la presenza di automatismi gestuali e/o le alterazioni intercritiche e/o critiche a carico delle derivazioni temporali all'EEG di scalpo.



## *Epilessia Temporale e Bitemporale: uno studio EEG con l'analisi dei microstati*

*P. Bonanni, A. Danieli, M. Baggio, E. Osanni, M. Da Rold, S. Negrin, S. Baldini*

*UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea - Conegliano*

L'analisi dei microstati è una metodologia che mira a studiare l'attività cerebrale su larga scala<sup>1-3</sup>. L'obiettivo di questo studio è investigare, attraverso questa tecnica, se i resting-state networks (RSNs) sono alterati in pazienti farmaco-resistenti con epilessia uni-temporale (uniTP) e bi-temporale (biTP).

Abbiamo arruolato retrospettivamente 10 pazienti con epilessia uniTP (età=33anni±7sd; F/M=5:5) e 10 pazienti biTP (età=44anni±8sd; F/M=9:1) selezionando 1-minuto di EEG in veglia rilassata (20-elettrodi). L'analisi dei microstati ha individuato 4 mappe topografiche (A=uditiva, B=visiva, C=salienza, D=attenzione) di cui abbiamo quantificato le seguenti variabili: Global Explained Variance (GEV), durata media (MD) e frequenza di apparizione (Frequ.). Lo studio prevede un gruppo controllo di 13 soggetti sani (età=38anni±7sd; F/M=9:4). Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato test non-parametrici ( $\alpha=0.05$ ).

La MD della Mappa-A risulta aumentata nei pazienti biTP ( $p=0.042$ ) e uniTP ( $p<0.001$ ) rispetto ai controlli; i pazienti biTP mostrano una diminuzione rispetto ai pazienti uniTP ( $p=0.023$ ). La MD della Mappa-C risulta ridotta nei pazienti biTP ( $p=0.026$ ) e uniTP ( $p=0.012$ ) rispetto ai controlli; nessuna differenza tra i due gruppi di pazienti ( $p=0.529$ ). Infine, la MD della Mappa-D presenta una riduzione nei pazienti biTP rispetto ai controlli e ai pazienti uniTP (CNT vs bTP:  $p=0.026$ ; biTP vs uniTP:  $p=0.029$ ); nessuna differenza tra quest'ultimi ( $p=0.784$ ).

Nei pazienti con epilessia biTP e uniTP è stata evidenziata una significativa alterazione dei RSNs fisiologici, in particolare nelle mappe relative ai networks uditivi (Map-A), della salienza (Map-C) e dell'attenzione (Map-D). La Mappa-A sembra essere distintiva fra i pazienti bi-temporali e uni-temporali.

### *Bibliografia*

- 1. Lehmann et al., 1987*
- 2. Koenig et al., 2002*
- 3. Britz et al., 2010*



## ***"EpiConn", risultati preliminari di uno studio multicentrico finalizzato alla definizione del network epilettogeno in pazienti con epilessia focale candidati alla chirurgia mediante studio EEG-fMRI***

A.E. Vaudano<sup>1,2</sup>, G. Monti<sup>2</sup>, L. Mirandola<sup>2</sup>, G. Giovannini<sup>2</sup>, P. Riguzzi<sup>3</sup>, L. Volpi<sup>3</sup>, E. Pasini<sup>3</sup>, F. Bisulli<sup>4</sup>, G. Vatti<sup>5</sup>, R. Michelucci<sup>3</sup>, P. Tinuper<sup>4</sup>, L. Tassi<sup>6</sup>, S. Meletti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma

<sup>2</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

<sup>3</sup>UOC Neurologia, IRCCS Istituto Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>4</sup>IRCCS Istituto Scienze Neurologiche, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

<sup>5</sup>U.O.C. Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

<sup>6</sup>Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano

Presentiamo i risultati preliminari dello studio "EpiConn", progetto multicentrico finalizzato a validare l'EEG-fMRI e metodiche di connettività effettiva in una popolazione di pazienti con epilessie focali candidati alla chirurgia, utilizzando la registrazione intracranica e/o l'outcome chirurgico come gold standard per verificarne i risultati.

35 pazienti affetti da epilessia focale candidati alla chirurgia sono stati studiati mediante EEG-fMRI. La valutazione prechirurgica è stata completata in 32 pazienti (91%) e nove pazienti (25%) sono stati sottoposti ad intervento di resezione chirurgica della zona epilettogena (ZE). Il livello di concordanza tra i risultati BOLD e la localizzazione di ZE è stato categorizzato in 5 livelli (Thornton et al., 2011). Quando non disponibile l'outcome chirurgico, il gold standard è stato definito dall'esito della valutazione prechirurgica e dal giudizio degli esperti clinici.

Anomalie EEG intercritiche sono state registrate in 19 soggetti. Incrementi del segnale BOLD co-localizzano con la ZE in 5 casi (Classificazione C: concordant). In 10 soggetti oltre alla ZE, l'analisi ha mostrato il coinvolgimento di altre aree cerebrali appartenenti allo stesso lobo della ZE (n=5) (classificazione C+) o in aree remote rispetto ZE (n=5) (altri lobi e/o differente emisfero cerebrale). Risultati discordanti (classificazione D: discordant) sono stati osservati in 4 pazienti.

Il protocollo EEG-fMRI utilizzato ha prodotto una buona qualità sia dei dati EEG che fMRI nella quasi totalità dei pazienti. I risultati delle analisi del segnale BOLD riportano mappe correlate alle anomalie intercritiche concordanti con l'ipotesi elettro-clinica e/o il gold standard in circa 80% dei casi.

### ***Bibliografia***

1. Thornton R, Vulliemoz S, Rodionov R, Carmichael DW, Chaudhary UJ, Diehl B, et al.; *Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. Annals of Neurology, 2011; 70(5): 822-837.*

2. Vaudano AE, Avanzini P, Tassi L, Ruggieri A, Cantalupo G, Benuzzi F, Nichelli P, Lemieux L, Meletti S. *Causality within the Epileptic Network: An EEG-fMRI Study Validated by Intracranial EEG. Front Neurol. 2013;4:185.*



## Valutazione RM 3T quantitativa e semiquantitativa delle alterazioni ultrastrutturali dell'ippocampo: dati preliminari del progetto multicentrico 3TLE

P. Vitali<sup>1</sup>, F. Palesi<sup>1</sup>, P. Summers<sup>1</sup>, C. Wheeler-Kingshott<sup>2</sup>, E. Perucca<sup>3</sup>, C.A. Galimberti<sup>3</sup>, E. Tartara<sup>3</sup>, V. De Giorgis<sup>3</sup>, V. Mariani<sup>1,4</sup>, A. Citterio<sup>4</sup>, L. Tassi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Neuroradiologia, Fondazione IRCCS C. Mondino, Pavia

<sup>2</sup>NeuroInflammation Department, UCL Londra

<sup>3</sup>Centro Epilessia, Fondazione IRCCS C. Mondino, Pavia

<sup>4</sup>Centro Chirurgia Epilessia C. Munari, Ospedale Niguarda, Milano

Nella epilessia temporale (TLE) con sclerosi dell'ippocampo (HS) di tipo 1, la degenerazione interessa l'ippocampo in toto (1), e la HS è chiaramente riconoscibile in RM. Nella HS tipo 2 e 3, la degenerazione predilige alcuni subfields (CA1 e CA4) ed è meno evidente in RM. In quest'analisi preliminare, le alterazioni ultrastrutturali dell'ippocampo sono state studiate con RM3T in modo quantitativo e semiquantitativo, e comparate al risultato istologico postchirurgico.

Nel progetto 3TLE\*, 21 pazienti (13 a sin: 6m, 7f, 34.8+10.7aa, e 8 a dx: 3m, 5f, 38.3+11.4aa) acquisiti con RM3T al Mondino sono stati sottoposti a lobectomia temporale al Centro Epilessia del Niguarda. Il protocollo RM3T, acquisito anche in 14 volontari sani (8m, 6f, 33.1+8.2aa) includeva dati volumetrici multiparametrici e sequenze FLAIR-T2-IR coronali ad alta risoluzione.

Nei 17/21 pazienti con risultati ottimali alla segmentazione degli hippocampal subfields, l'esame istologico ha evidenziato HS in 3 pazienti (45.7+8.5aa), lesione focale in 4 (28.3+20aa), gliosi negli altri 10 (36.3+6.1aa). Nei pazienti con HS sia il volume dell'ippocampo in toto sia i volumi di CA1 e CA4-dentato erano significativamente inferiori al gruppo di controllo e agli altri pazienti. Solo nei due pazienti con HS-1 i valori erano nettamente patologici, mentre nel paziente con HS-3, l'atrofia ippocampale era appena sotto i limiti della norma.

Le misure di volume dell'ippocampo e degli hippocampal subfields possono integrare le alterazioni di volume, segnale e ultrastrutturali identificate alla valutazione neuroradiologica, specie nei casi di HS meno evidente.

\*3TLE Progetto di rete di ricerca finalizzata NET2013-02355313: Magnetic resonance imaging in drug-refractory temporal lobe epilepsy: standardization of advanced structural and functional protocols at 3T, to identify hippocampal and extra-hippocampal abnormalities

### Bibliografia

1. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshé SL, Oz B, Özkara Ç, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013 Jul;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220. Epub 2013 May 20.



## *Trattamento con perampanel in forme di epilessia mioclonica progressiva*

G. Barbella<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>2</sup>, P. Striano<sup>3</sup>, A. Magaudo<sup>4</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, L. Giuliano<sup>5</sup>, V. Sofia<sup>5</sup>, F. Zibordi<sup>6</sup>, F. Ragona<sup>6</sup>, C. Costa<sup>7</sup>, C. Antozzi<sup>8</sup>, E. Nardi Cesarini<sup>7</sup>, D. Rossi Sebastiano<sup>9</sup>, E. Visani<sup>9</sup>, P. Riguzzi<sup>10</sup>, A. Gambardella<sup>11</sup>, R. Michelucci<sup>10</sup>, T. Granata<sup>6</sup>, S. Franceschetti<sup>9</sup>, L. Canafoglia<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Unità di Neurologia, Ospedale San Gerardo, Monza. Scuola di Medicina e Chirurgia e Centro di Neuroscienze di Milano (NeuroMi), Università Milano Bicocca, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università della Magna Grecia, Catanzaro; Centro Epilessia Regionale, Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

<sup>3</sup>Neurologia pediatrica e Unità di Malattie Muscolari, DINOEMI-Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Salute della madre e del bambino, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova

<sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Centro Epilessia, G. Martino Policlinico AOU, Università di Messina

<sup>5</sup>Dipartimento "G.F. Ingrassia", Università di Catania

<sup>6</sup>Neuropsichiatria infantile, Fond. IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>7</sup>Università degli Studi di Perugia, Clinica Neurologica, Ospedale S.M. della Misericordia

<sup>8</sup>Unità di Miopatia, Fond. IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>9</sup>Unità di Neurofisiopatologia, Fond. IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>10</sup>Unità di Neurologia, IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

<sup>11</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università della Magna Graecia, Catanzaro; Istituto di Scienze Neurologiche CNR Mangone, Cosenza

Il mioclono corticale caratterizza le mioclonie epilessie progressive (PME) ed è solo parzialmente responsivo agli antiepilettici. Perampanel (PER) è un nuovo antiepilettico efficace nello stato mioclonico e nel mioclono d'azione (1-3). Nostro obiettivo è la valutazione di tollerabilità ed efficacia di PER nel mioclono corticale nelle PME.

Sono stati arruolati 24 pazienti (età 42,5±14,3) con PME di varia eziologia (10: Unverricht-Lundborg; 4: Lafora; 3: sialidosi; 1: Kufs; 1: EPM7; 5: indeterminati). PER è stato aggiunto a dosi da 2 a 10 mg (5,2±2,1) per 5,3±1,4 mesi. Due pazienti hanno interrotto per effetti collaterali (confusione, astenia e peggioramento soggettivo del mioclono). La gravità del mioclono è stata valutata mediante la scala minima del mioclono, e mediante la scala UMRS quando applicabile (16 pazienti) (4,5). Endpoint secondario era la variazione della frequenza critica.

In condizioni basali, la scala minima e la UMRS variavano tra 2 e 5 (3,6±0,9) e fra 67 e 253 (124,7±53,5). In trattamento con PER si è ottenuta una riduzione del valore di gravità della scala minima (p=0,005), del punteggio totale UMRS (p<0,001), del "mioclono d'azione" (p<0,001) e delle "prove funzionali" (p=0,002). Le crisi (8 pazienti) si sono ridotte dell'80%. Effetti collaterali neuropsichiatrici (7), sonnolenza (4), vertigine (1) non hanno richiesto la sospensione del trattamento, che è stato mantenuto in 15 pazienti dopo 10,4±3,5 mesi.

In pazienti con PME, il trattamento con PER è stato ben tollerato, si è dimostrato efficace sulla disabilità globale ed ha ridotto la frequenza critica.

### *Bibliografia*

1. Santamarina E et al. *Epilepsy Behav* 2015 8;4:56-9.
2. Goldsmith D, Minassian BA. *Epilepsy Behav* 2016; 62:132-5.
3. Crespel A et al. *Epilepsia*. 2017 Feb 6
4. Magaudo A et al. *Epilepsia* 2004;45:678-81.
5. Frucht SJ et al. *Adv Neur* 2002; 89: 361-76



## *Terapia con metformina in due casi di malattia di Lafora*

*L. Muccioli<sup>1-2</sup>, F. Bisulli<sup>1-2</sup>, L. Licchetta<sup>1-2</sup>, B. Mostacci<sup>1-2</sup>, C. Leta<sup>1-2</sup>, I. Minardi<sup>1</sup>, L. Alvisi<sup>1-2</sup>, M.L. Valentino<sup>1-2</sup>, A. Simonati<sup>3</sup>, F. Pondrelli<sup>2</sup>, R. Michelucci<sup>1</sup>, P. Tinuper<sup>1-2</sup>*

<sup>1</sup>*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona, Verona*

La malattia di Lafora (ML) è un'epilessia mioclonica progressiva invariabilmente fatale per cui non esistono terapie specifiche. La metformina si è dimostrata efficace nel trattamento di modelli murini di ML<sup>1-2</sup> ed è stata approvata come farmaco orfano nel 2016<sup>3</sup>.

Due pazienti affetti da ML sono stati candidati alla terapia con metformina. IM è una ragazza di 17 anni che ha presentato crisi occasionali dai 13 ai 16 anni. Successivamente il quadro elettro-clinico è rapidamente deteriorato, esitando in uno stato epilettico super-refrattario, esitato in uno stato vegetativo con crisi miocloniche persistenti. LD è un ragazzo di 20 anni con esordio delle crisi a 16 anni, ben controllate fino ai 19. In seguito queste sono divenute più frequenti, farmacoresistenti, e si sono associate a progressivo deterioramento cognitivo.

Il trattamento con metformina in IM (dose max=3000mg/die) ha determinato riduzione delle mioclonie, ridotto ricorso a benzodiazepine, comparsa di apertura degli occhi allo stimolo verbale e di attività motoria spontanea, non finalizzata, della mano sn. In LD la metformina (dose max=2000mg/die) ha determinato libertà da crisi tonico-cloniche e rilevante miglioramento cognitivo-comportamentale. In entrambi i pazienti il miglioramento è stato transitorio, con nuovo peggioramento clinico dopo ca.6 mesi. A causa dell'insorgenza di diarrea, la posologia è stata dimezzata in entrambi.

A nostra conoscenza, questa è la prima segnalazione dell'uso di metformina nella ML. Considerando la buona tollerabilità ed il transitorio miglioramento osservati nei nostri pazienti, sebbene già gravemente compromessi, riteniamo che la metformina possa essere considerata nella terapia di ML, anche precocemente.

### *Bibliografia*

- Berthier A, Payá M, Garcia-Cabrero AM, et al. Pharmacological interventions to ameliorate neuropathological symptoms in a mouse model of Lafora disease. Mol Neurobiol 2016;53:1296-1309.*
- Sánchez-Elexpuru G, Serratosa JM, Sanz P, Sánchez MP. 4-Phenylbutyric acid and metformin decrease sensitivity to pentylentetrazol-induced seizures in a malin knockout model of Lafora disease. Neuroreport 2017;28:268-271.*
- European Medicines Agency. Orphan designation EU/3/16/1803: "Public summary of opinion on orphan designation: Metformin for the treatment of progressive myoclonic epilepsy type 2 (Lafora disease)", first published 09/01/2017.*



## Genetica dell'epilessia con crisi ipermotorie in sonno (Sleep-related Hypermotor Epilepsy-SHE): frequenza di mutazioni nei geni noti in un'ampia casistica italiana

L. Licchetta<sup>1,2</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>, S. Baldassari<sup>3</sup>, R. Minardi<sup>1</sup>, F. Provini<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, L. Ferri<sup>2</sup>, L. Caporali<sup>1</sup>, G. Plazzi<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup> e commissione genetica LICE - Gruppo di studio SHE (A. Bianchi, A. Gambardella, L. Giordano, M. Santucci, S. Meletti, G. Crichiutti, C. Marini, E. Briatore, R. Dilella)

<sup>1</sup>IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, UO Genetica Medica, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Stabilire la frequenza di mutazioni nei geni responsabili di epilessia con crisi ipermotorie in sonno (Sleep-related Hypermotor Epilepsy -SHE) in un'ampia casistica.

Abbiamo incluso casi sia sporadici che familiari con SHE clinica/confermata. L'analisi genetica è stata eseguita attraverso diverse metodiche: Sanger sequencing, Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC), High Resolution Melt curve analysis (HRM), pannello Next generation sequencing (NGS), Molecular Inversion Probe (MIPs), Whole Exome Sequencing (WES).

142/203 probandi hanno eseguito almeno 1 test genetico, con riscontro di:

(i) 4 mutazioni in *CHRNA4* su 133 pazienti testati (3%-IC:0,83-7,52): nuova missenso (p.G307V) in un pedigree ADSHE, penetranza 67%; missenso (p.R354H) in un caso sporadico; 2 de novo (p.S284L; p.S284W) in 2 pazienti con SHE farmacoresistente.

(ii) 2 in *KCNT1* su 125 pazienti screenati (1,6%-IC: 0,19-5,6%): de novo (p.A934T) in paziente con disabilità intellettiva (DI); missenso (p.Y796H) a penetranza 100% in una famiglia con ricorrenza di DI e disturbi psichiatrici<sup>1</sup>.

(iii) 7/122 in *DEPDC5* (5,7%-IC:2,3-11,5%): 6 loss of function (p.R165Yfs\*13<sup>3</sup>, p.R389Pfs\*2, p.T329Lfs\*7<sup>3</sup>, c.279+1G>A<sup>2</sup>, c.193+1G>A, p.R422\*) in 3 casi sporadici e 3 famiglie; missenso in un caso sporadico (p.Y281F), già riportata come patogena.

(iv) 1/87 in *NPRL2* (1,15%-IC:0,03-6,24%): missenso (p.L105P) in pedigree con epilessia a foci variabili, penetranza 67%<sup>3</sup>.

(v) 1/106 in *TSC2* (0,9%-IC:0,02-5,14): missenso (p.R905Q) in un paziente candidato alla stereo-EEG per epilessia farmacoresistente con neuroimaging negativa.

Abbiamo identificato mutazioni in *CHRNA4*, *KCNT1*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *TSC2* nel 10% della casistica. I geni del complesso GATOR1 presentano la più alta frequenza di mutazioni, con potenziali implicazioni diagnostico-terapeutiche.

### Bibliografia

1. Heron SE, Smith KR, Bahlo M et al. *Nat Genet* 2012. doi: 10.1038/ng.2440.
2. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S et al. *Nat Genet* 2013. doi: 10.1038/ng.2599.
3. Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T et al. *Ann Neurol* 2016. doi: 10.1002/ana.24547.



## Eterogeneità genetica dell'Epilessia focale con sintomi uditivi

C. Rinaldi<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,3</sup>, R. Minardi<sup>1</sup>, C. Zenesini<sup>1</sup>, S. Baldassari<sup>1</sup>, C. Stipa<sup>1</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, V. Menghi<sup>3</sup>, P. Avoni<sup>1,3</sup>, L. Caporali<sup>1</sup>, T. Pippucci<sup>4</sup>, P. Tinuper<sup>1,3</sup>, F. Bisulli<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>2</sup>U.O. Clinica di Neurologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche; Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

<sup>4</sup>Unità Operativa di Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna

Indagare la frequenza di mutazioni nei geni noti associati a epilessia focale con sintomi uditivi (ESU) in un'ampia coorte di pazienti.

I principali geni noti associati a epilessia focale con sintomi uditivi (*LGI1*, *SCN1A*, *RELN*, *DEPDC5*) sono stati analizzati retrospettivamente in 116 pazienti ESU (37 familiari e 79 sporadici). L'analisi genetica è stata condotta con: sequenziamento Sanger, pannello di geni, Molecular Inversion Probes e/o sequenziamento dell'intero esoma. Le varianti sono state classificate secondo le raccomandazioni ACMG<sup>1</sup>; per le varianti causative, quando possibile, è stato condotto lo studio di segregazione.

10 pazienti (4 sporadici; 6 familiari) su 116 [8.6% (95% CI= 4.2-15.3)] presentano mutazione.

Sono state trovate:

quattro mutazioni di *LGI1* in 115 pazienti analizzati [3.4% (95% CI= 1.0-8.7); 2 sporadici; 2 familiari];

tre mutazioni di *SCN1A* in 87 pazienti analizzati [3.4% (95% CI= 0.7 - 9.7); 2 sporadici; 1 familiare];

due mutazioni missenso di *RELN* in 83 pazienti analizzati [2.4% (95% CI= 0.3 - 8.4); 2 familiari];

una mutazione nonsenso di *DEPDC5* in 86 pazienti analizzati [1.2% (95% CI= 0 - 6.3); 1 familiare].

Mutazioni nei geni noti sono state riscontrate in una piccola percentuale di casi ESU (8.6%). Le frequenze di mutazioni individuate nei geni classicamente descritti nella sindrome, *LGI1* e *RELN*, sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle trovate in geni quali *SCN1A* e *DEPDC5*, associati di solito ad altri fenotipi e solo aneddoticamente riportati in ESU<sup>2</sup>. Questo studio conferma l'eterogeneità genetica della sindrome e suggerisce il ruolo causativo di altri geni.

### Bibliografia

1. Richards S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015.
2. Pippucci et al. Epilepsy with auditory features A heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurology* 2015.



## ***Potenziali evocati visivi steady-state nei pazienti con epilessia fotosensibile: proof of concept***

*G. Strigaro<sup>1</sup>, C. Pizzamiglio<sup>2</sup>, A. Vinassa<sup>2</sup>, G. Vaghi<sup>2</sup>, B. Gori<sup>1</sup>, C. Varrasi<sup>1</sup>, R. Cantello<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia. Università del Piemonte Orientale, Novara*

Mentre i potenziali evocati visivi da flash (PEV) (1), sia singolo che doppio, rappresentano uno strumento utile per studiare lo sviluppo della risposta fotoparossistica (2), i PEV steady-state (PEV-SS), ottenuti con treni di flash simili alla stimolazione luminosa intermittente (SLI), possono essere un utile metodo per studiarne i meccanismi di mantenimento.

Abbiamo considerato 13 pazienti adulti fotosensibili con epilessia generalizzata idiopatica (EGI), trattati con antiepilettici e paragonati a 20 controlli sani paragonabili per età e sesso. Abbiamo registrato il segnale EEG da Oz-Pz (1-1000 Hz; 10 KHz) ad occhi chiusi. Venivano presentati flash a 8 Hz oppure a 16 Hz per 3 s. 80 tracce per ogni stimolo venivano sottoposte ad average off-line. I PEV-SS ottenuti venivano elaborati mediante l'algoritmo della Trasformata discreta di Fourier mediante software e l'ampiezza della prima e della seconda armonica veniva misurata. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il test *t* di Student.

I risultati preliminari mostrano che, ad occhi chiusi, l'ampiezza della prima e della seconda armonica del segnale registrato a 16 Hz era significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti rispetto ai controlli ( $p < 0.05$ ), differenza più marcata considerando la seconda armonica. Nessuna differenza è stata evidenziata a 8 Hz.

Nei pazienti con EGI fotosensibile, l'analisi spettrale dei PEV-SS rappresenta un valido strumento per lo studio dei meccanismi di mantenimento della risposta fotoparossistica.

### *Bibliografia*

*1. Cantello R, Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Mula M, Monaco F. Paired-pulse flash-visual evoked potentials: new methods revive an old test. Clin Neurophysiol. 2011 Aug;122(8):1622-1628.*

*2. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Defective visual inhibition in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2012;53(4):695-704.*



## *Delezione 22q11.2 ed epilessia: contesti sindromici e aspetti neurofisiologici*

*M. Fanella, A. Morano, J. Fattouch, M. Albini, L.M. Basili, E. Cerulli, F. Avorio, M. Frascarelli, T. Accinni, A. Buzzanca, A.T. Giallonardo, M. Biondi, F. Di Fabio, C. Di Bonaventura*

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

La del22q11.2 è la microdelezione più comune nell'uomo. Mentre gli aspetti psichiatrici (tra cui la schizofrenia) sono noti, quelli neurologici (CF, epilessia, PD) sono tuttora da caratterizzare.

Scopo del nostro studio è delineare gli aspetti neurofisiologici ed epilettologici nella del22q11.2.

Dal 2015 al 2017 abbiamo arruolato 56 pazienti (38 M, 18 F, età media 29 anni) con del22q11.2, membri dell'AIDEL. Tutti hanno effettuato valutazione neurologica e video-EEG.

10 dei 18 pazienti con riferite crisi epilettiche avevano un'epilessia, dei restanti 5 CF e 3 crisi sintomatiche acute. La RMN encefalo, disponibile in 6 dei 10 pazienti, ha evidenziato in un caso una FCD. Le crisi più rappresentative erano le CGTC e quelle miocloniche, talora esacerbate da antipsicotici. Nessun paziente era farmacoresistente. Il video-EEG, normale in due casi, ha mostrato anomalie generalizzate in 5 pazienti (registrazione di un mioclono corticale) e focali in 3 mentre, nei rimanenti 46 pazienti, anomalie generalizzate in 19 casi e focali in 5. I dati elettro-clinici e morfologici nei pazienti epilettici hanno condotto alle seguenti diagnosi sindromiche: 7 IGE, di cui 5 JME e 3 epilessie focali. Il 50 % dei pazienti epilettici aveva un livello cognitivo deficitario, 9/10 avevano una diagnosi psichiatrica con una prevalenza statisticamente significativa di disturbi psicotici ( $p=0.028$ ) e una minor frequenza di malformazioni cardiache ( $p=0.047$ ) rispetto alla restante popolazione.

La del22q11.2 si associa ad un elevato rischio di epilessia. Le IGE, in particolare le JME, sono il contesto sindromico più rappresentativo suggerendo un ruolo nell'epilettogenesi dei geni compresi nella regione deleta.

### *Bibliografia*

- 1. Piccione M, Vecchio D, Salzano E, et al. Delineating a new critical region for juvenile myoclonic epilepsy at the 22q11.2 chromosome. Epilepsy Behav 2013;29(3):587-588.*
- 2. Cheung EN, George SR, et al. Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2014;16:40*
- 3. Strehlow V, Swinkels MEM, Thomas RH, et al. Generalized Epilepsy and Myoclonic Seizures in 22q11.2 Deletion Syndrome. Mol Syndromol 2016;7(4):239-246.*
- 4. Kim EH, Yum MS et al. Epilepsy and other neuropsychiatric manifestations in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. J Clin Neurol 2016; 12: 85*



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ ADULTA ED ANZIANA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## *Disturbi funzionali gastrointestinali nel paziente con epilessia*

*F. Avorio<sup>1</sup>, L.M. Basili<sup>1</sup>, M. Albini<sup>1</sup>, E. Cerulli Irelli<sup>1</sup>, M. Fanella<sup>1</sup>, A. Morano<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1,2</sup>, J. Fattouch<sup>1</sup>, A.T. Giallonardo<sup>1</sup>, C. Di Bonaventura<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, "Sapienza" - Roma

<sup>2</sup>I.R.C.C.S. Neuromed - Pozzilli

Sempre maggiore è l'interesse scientifico riguardo l'interazione tra l'asse microbiota-intestino-cervello ed i disturbi del SNC (es. schizofrenia, disturbo dello spettro autistico, disturbo d'ansia). Il ruolo dell'asse nei pazienti affetti da epilessia (PWE) è in corso di definizione e limitati sono gli studi sui disturbi funzionali gastrointestinali (DFGI) in pazienti epilettici. Obiettivo dello studio è stabilire l'impatto e la prevalenza di DFGI in una popolazione di PWE rispetto ad una popolazione di controllo.

Sono stati reclutati 96 pazienti con diagnosi di epilessia e 82 soggetti sani. Ad ognuno è stato somministrato un questionario per valutare la presenza di disturbi gastrointestinali (sec. Roma III). E' stata inoltre raccolta una anamnesi epilettologica e farmacologica dettagliata con particolare attenzione all'assunzione di farmaci con effetti gastrointestinali. L'andamento delle crisi e le modificazioni dell'alvo sono state valutate mediante scala Bristol/diario delle crisi in un sottogruppo di pazienti farmaco-resistenti.

Si è osservata una maggiore prevalenza di DFGI nei PWE rispetto ai controlli (65% vs 44%,  $p=0.0067$ ). La stipsi, disturbo maggiormente riscontrato, risulta più frequente nei PWE che nei controlli sani (40.6% vs 20.7%,  $p=0.0057$ ). Nei PWE la stipsi non è associata all'assunzione di farmaci potenzialmente stiptizzanti.

I PWE sono più frequentemente affetti da DFGI rispetto alla popolazione sana. In particolare la stipsi è il disturbo più comune ed appare indipendente dalla terapia assunta, pertanto i DFGI potrebbero dipendere dall'epilessia e dalle stesse crisi. Ulteriori studi sono necessari per definire il ruolo dell'interazione microbiota-intestino-cervello e delle alterazioni dell'alvo nei PWE.

### *Bibliografia*

1. Camara-Lemarroy, Carlos R., et al. "Prevalence and impact of irritable bowel syndrome in people with epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 63 (2016): 29-33.

2. Moezi, Leila, Fatema Pirsalami, and Soroor Inaloo. "Constipation enhances the propensity to seizure in pentylentetrazole-induced seizure models of mice." *Epilepsy & Behavior* 44 (2015): 200-206.

Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*. 2015;526:312-4.



## ***Perampanel nel trattamento dello Stato Epilettico: una Revisione Sistemática della Letteratura***

*F. Brigo<sup>1,2</sup>, S. Lattanzi<sup>3</sup>, E. Grillo<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona*

*<sup>2</sup>UOC Neurologia, Ospedale "Franz Tappeiner", Merano*

*<sup>3</sup>Clinica di Neurologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

*<sup>4</sup>Medical Department Eisai s.r.l., San Donato Milanese*

Il Perampanel (PER) è un antagonista non competitivo del recettore AMPA con efficacia nello stato epilettico (SE) dimostrata in modelli animali. Condurre una revisione sistematica della letteratura per valutare efficacia e tollerabilità del PER nel trattamento dello SE.

Ricerca in MEDLINE di studi sull'uso del PER nello SE di qualunque tipo; ricerca negli abstract dei congressi organizzati dall'International League Against Epilepsy e dall'American Epilepsy Society a partire dal 2012.

Inclusi 11 articoli, per un totale di 55 episodi di SE in 54 pazienti (età: 21-91 anni). Tra i vari studi si è evidenziata una marcata eterogeneità nel tipo e nell'eziologia dello SE. Il numero di farmaci (antiepilettici ed anestetici) utilizzati prima del PER era compreso fra 1 e 9. Il tempo trascorso dall'inizio dello SE alla somministrazione di PER variava da 9.25 ore a 35 giorni. La dose iniziale di PER era di 2-32 mg, con una proporzione di pazienti con cessazione dello SE compresa tra 17% e 75%. Il tempo intercorso tra la somministrazione del PER e la cessazione dello SE era di 1-4 settimane.

I dati sull'utilizzo del PER nello SE sono scarsi e limitati da numerosi fattori di confondimento. Ulteriori studi dovrebbero avere una maggior omogeneità clinica e includere un maggior numero di pazienti. Sarebbe opportuno studiare dosi più alte rispetto a quelle comunemente utilizzate nella terapia in add-on e somministrate ad intervalli inferiori alle 24 ore, valutando inoltre l'utilizzo del PER anche in stadi più precoci di SE.



## ***Neuro-LES: quando la diagnosi non è semplice***

*S.M. Cavalli<sup>1,2</sup>, M. Ascoli<sup>1,2</sup>, D. Branca<sup>1</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, G. Ferrigno<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, G. Mastroianni<sup>1,2</sup>, C. Paleologo<sup>1</sup>, C. Sueri<sup>1</sup>, L. Arcudi<sup>3</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia, Catanzaro*

<sup>3</sup>*U.O. di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) può determinare un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, con sintomi neurologici (crisi epilettiche, ictus, encefalopatia diffusa) e psichiatrici (depressione, psicosi) variamente combinati fra loro<sup>1</sup>. Quando le manifestazioni sistemiche sono poco o nulla evidenti, la diagnosi può diventare complessa.

Donna di 36 anni, dall'età di 4 anni presentava episodi pluriquotidiani di perdita del contatto di breve durata; una crisi tonico-clonica all'età di 14 anni. Terapie praticate: fenobarbitale, valproato e carbamazepina, senza beneficio. Dall'età di 28 anni iniziava a manifestare vari episodi di lunga durata (giorni/settimane) caratterizzati da sonnolenza, rallentamento psicomotorio, mioclonie multifocali e mioclono negativo, talora seguiti da crisi tonico-cloniche bilaterali. Durante tali esacerbazioni cliniche veniva sottoposta ad estesa valutazione clinico-laboratoristico-strumentale da cui emergeva modesta piastrinopenia. La video-poligrafia documentava un rallentamento dell'elettrogenesi cerebrale con anomalie epilettiformi diffuse e mioclono negativo. Il quadro clinico non risentiva né della modulazione della terapia antiepilettica né della somministrazione di cicli di steroidi e IgG endovena. Nel 2016 una rivalutazione diagnostica in corso di esacerbazione di malattia metteva in evidenza un rialzo degli indici di flogosi, piastrinopenia, leucopenia, positività per ANA e LAC, eritema malare. Veniva posta diagnosi di Neuro-LES ed iniziato trattamento con Rituximab (ben tollerato ma con efficacia limitata nel tempo) seguito da Ciclofosfamide (inefficace e scarsamente tollerata per severa pancitopenia).

Tale quadro clinico è paradigmatico della complessità della diagnosi di Neuro-LES, che può richiedere lunghi periodi di osservazione clinica; episodi di encefalopatia ricorrente, specie se resistenti alla immunoterapia, incitano all'approfondimento diagnostico.

### ***Bibliografia***

*1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999;42(4):599-608.*



## ***Neuroinfiammazione ed alterazione del sistema del complemento in pazienti con epilessia focale ed epilessia generalizzata***

*G. Cola, F. Placidi, F. Izzi, A. D'Elia, N. Manfredi, L. Mari, M. Assogna, A. Castelli, F. Marrama, N. B. Mercuri, C. Liguori*

*Centro per Epilessia, Unità di Neurologia/Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma*

La disregolazione del sistema del complemento è stata ipotizzata come possibile trigger dell'epilettogenesi. E' altresì documentata l'alterazione dei fattori del complemento nel tessuto cerebrale di pazienti con epilessia farmacoresistente. La correlazione bidirezionale tra sistema immunitario e SNC è mediata dalle citochine i cui i livelli sierici risultano elevati successivamente un episodio critico. Scopo del presente studio è dosare i fattori del complemento C3 e C4 in pazienti con epilessia focale (EF) ed epilessia generalizzata (EG) confrontandoli a controlli sani (CS)

Sono stati inclusi in questa osservazione 25 pazienti adulti con EF, 37 pazienti adulti con GE e 20 CS a cui sono stati dosati il C3 e C4 sierici. Sono stati esclusi pazienti con recenti infezioni, malattie autoimmuni ed epatiche, crisi strutturali/metaboliche od occorse nelle 24 h precedenti al prelievo.

Pazienti con EF mostravano ridotti livelli di C3 sierico rispetto ai CS ( $p < 0.05$ ), mentre i pazienti con EG presentavano ridotti livelli sierici di C3 ( $p < 0.01$ ) e C4 ( $p < 0.05$ ) rispetto ai CS. Pazienti con EG presentavano livelli ridotti di C4 sierico rispetto ai pazienti con EF ( $p < 0.05$ ).

Abbiamo riscontrato alterazione del sistema complementare sia in pazienti con EF che con EG. La particolarità del nostro studio è che i pazienti con EG presentavano ridotti livelli di C4 sierico rispetto ai pazienti con EF, supponendo un'alterazione più complessa della via complementare e specialmente di quella lectinica. Futuri studi saranno necessari per analizzare l'intera catena complementare nei pazienti affetti da EF e EG.

### *Bibliografia*

- 1. Review: Neuroinflammatory pathways as a treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Feb;44(1):91-111. doi: 10.1111/nan.12444.*
- 2. Formation of complement membrane attack complex in mammalian cerebral cortex evokes seizures and neurodegeneration. Xiong ZQ, Qian W, Suzuki K, McNamara JO. J Neurosci. 2003 Feb 1;23(3):955-60*



## *Un caso di encefalopatia autoimmune ad esordio insidioso*

*R. De Simone, L. Quaranta, E. Montinaro, C. Iani*

*Centro Diagnosi E Cura Delle Epilessie, UOC Neurologia E Stroke Unit, Ospedale "S.Eugenio", Roma*

L'encefalite da anticorpi anti-NMDAR è una delle cause più insidiose di disturbi psichici di natura organica, la cui diagnosi poggia sulla presenza di alcune caratteristiche cliniche e strumentali codificate (1)

Descriviamo il caso di una giovane donna di 22 anni con encefalite da anticorpi anti-NMDAR caratterizzata da un andamento bifasico con grave disturbo del comportamento e presenza "inaugurale" di crisi epilettiche.

Nel giugno 2015 la paziente ha manifestato esclusivamente manifestazioni di tipo psichiatrico, sotto forma di depressione con atteggiamento catatonico, che hanno portato al ricovero presso il reparto di SPDC del nostro Ospedale; in tale occasione erano comunque stati condotti accertamenti di carattere neurologico (tra cui una RM cerebrale) risultati nei limiti. Il quadro psicotico regrediva dopo una terapia con neurolettici di antidepressivi. A più di un anno di distanza (luglio 2016) la paziente manifestava nuovamente un disturbo distimico associato a severe turbe del comportamento, progressivamente ingravescenti, questa volta associando disturbo del linguaggio di tipo afasico e crisi epilettiche focali e generalizzate, documentate all'EEG, dimostrative di un'origine "organica" dei disturbi psichiatrici. Dopo un nuovo breve ricovero in SPDC, veniva pertanto trasferita nel nostro reparto, dove iniziava una serie di accertamenti di tipo elettrofisiologico, radiologico, neuropsicologico, e laboratoristico. La ricerca su liquor e siero degli anticorpi anti-NMDAR risultava positiva, e pertanto venivano avviate una serie di terapie specifiche. Due cicli di immunoglobuline EV e cortisonici ad alto dosaggio (metilprednisolone in boli di sette giorni) non risultavano efficaci, mentre l'introduzione in terapia di rituximab 625 mg 1 infus/settimana per 4 settimane (375 mg/m<sup>2</sup> sett) (2) determinava un progressivo miglioramento fino a risoluzione del quadro clinico. Una ricerca di tumori primitivi "a distanza" risultava negativa. Per quello che riguarda le crisi epilettiche venivano utilizzati quattro farmaci anti epilettici (acido valproico, levetiracetam, carbamazepina e lacosamide) alla fine ottenendo un completo controllo degli episodi critici. Le turbe psicotiche, molto gravi, venivano trattate con scarso successo con dosi anche elevate di neurolettici; le turbe regredivano solo dopo introduzione del rituximab.

Il caso clinico risulta a nostro avviso interessante per la tipologia "bifasica" di comparsa, con un intervallo libero di circa un anno (se vogliamo attribuire alla prima manifestazione psichiatrica del 2015 un valore di prima manifestazione di malattia, cosa che apparirebbe verosimile, in considerazione del successivo andamento della storia clinica), per l'inizio insidioso della malattia (regredita la prima volta dopo le sole terapie psichiatriche) e soprattutto per la esclusiva risposta terapeutica al rituximab, ottenuta dopo prolungati e reiterati tentativi con altre terapie.

### *Bibliografia:*

- 1. Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016; vol15, n.4 pp 391-404*
- 2. Dale RC et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. Neurology 2014; Jul 8; 83 (2):142-150*



## ***Eventi psichiatrici avversi da Levetiracetam e variazioni dell'EEG quantitativo in pazienti affetti da epilessia***

*A. D'Elia, A. Romigi, L. Bianchi, F. Placidi, F. Izzi, N. Manfredi, L. Mari, N. B. Mercuri, C. Liguori*

*Centro per le Epilessie, Unità di Neurologia/Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Universitario di Roma "Tor Vergata", Roma*

Il Levetiracetam (LEV) è un farmaco antiepilettico di seconda generazione ampiamente utilizzato, tra i cui effetti indesiderati figurano cambiamenti comportamentali ed eventi avversi psichiatrici (PAE), come psicosi, depressione e pseudocrisi (PNES)<sup>1</sup>. Obiettivo di questo studio è valutare modificazioni dell'EEG quantitativo in presenza o meno di PAE correlati al trattamento con LEV.

Abbiamo valutato retrospettivamente un gruppo di 28 pazienti epilettici visitati nel nostro centro da ottobre 2011, che avevano iniziato il LEV in monoterapia. Quindi abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: quelli che avevano sperimentato PAES e quelli che non li avevano segnalati. Abbiamo considerato, per l'analisi quantitativa, l'EEG eseguito prima di iniziare il trattamento e quello eseguito alla visita di follow-up.

Nel nostro studio abbiamo notato come, nei pazienti che non avevano sviluppato PAE durante la terapia con LEV, la rappresentazione di bioritmi cerebrali rapidi (alfa, beta) aumentava. Al contrario, nel gruppo di pazienti che avevano segnalato PAE, vi era una riduzione delle potenze relative delle bande rapide, in particolare sulle regioni corticali anteriori.

Nel nostro studio, mirato ad analizzare le variazioni quantitative dell'EEG in pazienti epilettici sottoposti a trattamento con LEV, abbiamo notato un aumento dei ritmi cerebrali rapidi nei pazienti che non hanno riportato PAE, al contrario si è verificata una riduzione di questi, in particolare nelle regioni anteriori, in quelli che li avevano segnalati. Questi ultimi aspetti potrebbero essere alla base della disfunzione dei network della corteccia frontale indotta da LEV, spiegando così la comparsa di sintomi psichiatrici.

### *Bibliografia*

*1. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. Briggs DE, French JA. Expert Opin Drug Saf. 2004 Sep;3(5):415-24. Review*



## *Crisi epilettiche e terapia dello stroke in fase acuta: la nostra casistica*

A. Di Liberto<sup>1</sup>, G. Chianale<sup>1</sup>, E. Duc<sup>1</sup>, P. Richiardi<sup>1</sup>, L. Sellitti<sup>1</sup>, E. Gentile<sup>1</sup>, D. Piazza<sup>1</sup>, S. Comelli<sup>2</sup>, C. Comelli<sup>2</sup>, A. Boghi<sup>2</sup>, L. Di Maggio<sup>2</sup>, D. Savio<sup>2</sup>, G.P. Vaudano<sup>2</sup>, R. Cavallo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. Neurologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

<sup>2</sup>S.C. Neuroradiologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Le crisi epilettiche possono manifestarsi durante la fase acuta dell'ictus o come complicanza tardiva. In pazienti con deficit focale esordito con crisi, il Gruppo ISOSPREAD suggerisce di effettuare il trattamento con alteplase entro 4,5 ore dall'esordio quando ci siano evidenze cliniche, supportate da neuroimmagini, che il disturbo residuo non sia un deficit post-critico. La crisi epilettica è anche il più frequente stroke-mimic tra i pazienti valutati per trombolisi. L'obiettivo è determinare la frequenza di crisi precoci e l'influenza delle stesse sull'outcome dei pazienti sottoposti a riperfusione.

Abbiamo analizzato i dati dei 280 pazienti trattati con trombolisi endovenosa e/o trombectomia meccanica tra gennaio 2016 e marzo 2018 identificando quelli che hanno presentato crisi entro 7 giorni dall'ictus. Ogni paziente ha effettuato TC encefalo, angio-TC dei vasi intra ed extracranici e studio TC perfusionale. Sono stati valutati i dati dei registri SITS e REI (registro endovascolare ictus).

Nell'1,4% dei pazienti si sono verificate crisi comiziali, tutte occorse nelle prime 72 ore. Le crisi correlano con più alto punteggio alla scala di Rankin modificata (mRS) a 3 mesi. In un caso lo studio perfusionale ha evidenziato un'area di incremento del flusso ematico cerebrale che ha permesso di porre diagnosi di crisi comiziale evitando il trattamento con rt-PA.

Nei pazienti sottoposti a trombolisi le crisi epilettiche sono un evento raro, precoce e associato a peggiore prognosi. La TC perfusionale può essere utile, in previsione di trattamento fibrinolitico sistemico, per distinguere un evento ischemico da uno critico.

### *Bibliografia*

1. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, Bergui M, Cerrato P, Ciccone A, Vallone S, Zini A, Inzitari D. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10(7):1119-29.
2. Xu Y, Hackett ML, Chalmers J, Lindley RI, Wang X, Li Q, Robinson T, Arima H, Lavados PM, Anderson CS; ENCHANTED Study Group. Frequency, determinants, and effects of early seizures after thrombolysis for acute ischemic stroke: The ENCHANTED trial. *Neurol Clin Pract*. 2017 Aug;7(4):324-332
3. Payabvash S, Oswood MC, Truwit CL, McKinney AM. Acute CT perfusion changes in seizure patients presenting to the emergency department with stroke-like syndrome: correlation with clinical and electroencephalography findings. *Clinical Radiology* 2015, 70:1136-1143.



## Prognosi in adulti con stato di male epilettico: evoluzione fra il 2009 e il 2017

D. Fatuzzo<sup>1,2</sup>, J. Novy<sup>1</sup>, A.O. Rossetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, CHUV and Université de Lausanne, CH

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche e tecnologie avanzate "G.F. Ingrassia", Università di Catania

Lo Stato di male epilettico (SE) è un'emergenza neurologica, con alta mortalità e morbilità. È stato ipotizzato un miglioramento dell'outcome nell'ultima decade, probabilmente determinato da una migliore identificazione ed un trattamento più efficace di questa condizione. Abbiamo valutato l'evoluzione della prognosi (in termini di mortalità e stato funzionale alla dimissione) in un ampio registro di pazienti adulti con SE nell'anno 2009 e 2017 e abbiamo ricercato eventuali fattori associati all'outcome.

Sono stati studiati 78 pazienti nell'anno 2009 e 96 nell'anno 2017. Abbiamo osservato una significativa riduzione nel tempo della probabilità di ritornare alla condizione pre-SE alla dimissione (57.7% nel 2009 vs 32.3% nel 2017,  $p < 0.001$ ), mentre la mortalità mostra solo un trend di incremento (6.3% vs 16.1%,  $p = 0.08$ ). Il mancato ritorno alla condizione pre-SE è indipendentemente associato all'eziologia potenzialmente fatale, ad una maggiore severità dello SE, al numero di farmaci antiepilettici (AEDs) utilizzati per episodio e alla prescrizione di nuovi AEDs. La mortalità sembra invece correlata esclusivamente all'eziologia potenzialmente fatale.

Queste osservazioni suggeriscono che il trattamento possa avere un ruolo nell'outcome funzionale alla dimissione, senza effetti positivi in seguito all'utilizzo dei nuovi AEDs. Ulteriori investigazioni sono, quindi, necessarie per migliorare le strategie terapeutiche che, al momento, sono basate su deboli evidenze.

### Bibliografia

1. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus—what really counts. *Nat Rev Neurol.* 2013 Sep;9(9):525–34.
2. Neligan A, Walker MC. Falling status epilepticus mortality rates in England and Wales: 2001-2013? *Epilepsia.* 2016 Jul;57(7):e121–4.
3. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer Antiepileptic Drugs in Status Epilepticus: Prescription Trends and Outcomes in Comparison with Traditional Agents. *CNS Drugs.* 2017 Apr;31(4):327–34.



## ***Predittori psichiatrici di outcome nell'epilessia del lobo temporale (TLE): uno studio prospettico***

*F. Fortunato<sup>1</sup>, A. Bruni<sup>1-2</sup>, I. Martino<sup>1</sup>, M.E. Caligiuri<sup>3</sup>, M.G. Vaccaro<sup>1</sup>, M. Trimbolì<sup>1</sup>, G. Mastroianni<sup>1</sup>, F. Abate<sup>1</sup>, I. Sammarra<sup>1</sup>, S. Polidoro<sup>1</sup>, P. De Fazio<sup>2</sup>, C. Segura-Garcia<sup>2</sup>, A. Gambardella<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1</sup>*

*1 Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università Magna Græcia, Catanzaro  
2 Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Græcia, Catanzaro  
3 Centro di Ricerca Neuroscienze, Università Magna Græcia, Catanzaro*

Lo scopo di questo studio è di indagare la relazione tra sintomi di depressione, ansia (di tratto e di stato) e cluster di personalità, in pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE), al fine di valutare i ruoli di ciascuna di queste variabili come predittori di outcome.<sup>1,2</sup>

Trentacinque pazienti con TLE sono stati inclusi nello studio (età media 40,7±12,1). Tutti i pazienti sono stati diagnosticati secondo la classificazione dell' International League Against Epilessia (ILAE). I pazienti sono stati sottoposti ad elettroencefalogramma (EEG) in veglia e sonno, risonanza magnetica cerebrale (RM) 3-T e una batteria completa di esami neuropsicologici come Temperament and Character Inventory- Revised (TCI-R), Back Depression Inventory-2 (BDI -2) e State-Trait Anxiety Inventory (STAI). L'analisi gerarchica del cluster è stata eseguita su dati TCI-R e tutte le altre variabili cliniche e psicologiche sono state confrontate tra i cluster risultanti.

I livelli percentuali di dipendenza da ricompensa, persistenza, cooperatività e auto-trascendenza hanno permesso l'identificazione di due diversi gruppi di personalità. È interessante notare che il cluster 1 è associato ad un esordio precoce di malattia, tratti di ansia più severa (43 vs 35 punteggi STAI) e terapia farmacologica combinata (uso di SSRI, benzodiazepina con uno o più farmaci antiepilettici).

Questi risultati suggeriscono l'esistenza di un cluster di personalità associato ad outcome peggiore nei pazienti con TLE. In effetti, i tratti di personalità possono essere utili nella gestione del trattamento e possono essere utilizzati come indicatori precoci di una maggiore gravità di malattia.

### *Bibliografia*

- 1. Dalmagro CL, Velasco TR, Bianchin MM, et al. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: a study of 490 patients. Epilepsy Behav 2012; 25: 593-7.*
- 2. Kanner AM. Depression in Epilepsy: Prevalence, Clinical Semiology, Pathogenic Mechanism and Treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 388-398.*



## ***Parasonnie e disturbi motori in sonno in pazienti con epilessia focale: uno studio polisonnografico su 100 pazienti***

*L. Giuliano, S. Attardo, G. Mainieri, D. Fatuzzo, V. Sofia*

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università degli Studi di Catania*

L'epilessia ed il sonno sono due fenomeni bidirezionalmente connessi. Obiettivo dello studio è valutare la frequenza di disturbi del sonno in pazienti con epilessia focale mediante registrazione polisonnografica notturna.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con epilessia focale sottoposti a polisonnografia notturna nel periodo 2007-2015 presso la Clinica Neurologica dell'Università di Catania. Sono stati esclusi pazienti con encefalopatia epilettica ed apnee ostruttive in sonno. Sono stati considerati i seguenti disturbi del sonno: movimenti periodici agli arti (PLMD), Disturbo comportamentale in sonno Rem (RBD), assenza di atonia in sonno REM (RSWA), disordini dell'arousal in NREM, bruxismo, attività muscolare alternante agli arti inferiori (ALMA), eccessivo mioclono frammentario, mioclono propriospinale, mioclono del collo.

Sono stati arruolati 100 pazienti [età media  $30.5 \pm 14.7$  anni, 41 (41%) uomini e 59 (59%) donne]. Il 74% dei pazienti ha presentato un disturbo motorio in sonno, ed il 34% ha presentato più di un disturbo. 20 pazienti hanno presentato PLM, 1 paziente RBD, 1 RSWA, 30 un disordine dell'arousal, 19 bruxismo, 17 ALMA, 3 eccessivo mioclono frammentario, 1 soggetto un mioclono propriospinale e 23 mioclono del collo. E' stata riscontrata un'associazione tra la presenza di disturbi del sonno e la registrazione di crisi in sonno.

Il nostro studio ha dimostrato un'elevata frequenza di disturbi del sonno in pazienti con epilessia focale. Ulteriori studi saranno necessari per dimostrare una reale aumentata frequenza di tali disturbi in pazienti con epilessia rispetto a controlli sani e la relazione tra disturbi del sonno e crisi in sonno.

### *Bibliografia*

- 1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Mar 8;*
- 2. ICSD-3 Online Version - American Academy of Sleep Medicine (AASM) [Internet]. AASM. [cited 2016 Apr 10]. Available from: <http://www.aasmnet.org/store/product.aspx?pid=849>*
- 3. St Louis EK. Sleep and Epilepsy: Strange Bedfellows No More. Minerva Pneumol. 2011 Sep;50(3):159-76.*



## ***Trombolisi/Trombectomia e crisi Epiletiche nello Stroke Ischemico: studio TESI***

*S. Lattanzi<sup>1</sup>, F. Brigo<sup>2,3</sup>, S. Vidale<sup>4</sup>, E. Ferlazzo<sup>5,6</sup>, M. Silvestrini<sup>1</sup>, U. Aguglia<sup>5,6</sup>, V. Belcastro<sup>4</sup>*

*1Clinica di Neurologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona*

*2 Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona*

*3 UOC Neurologia, Ospedale "Franz Tappeiner", Merano*

*4UO Neurologia – Stroke Unit, Ospedale S. Anna, Como*

*5 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Græcia" di Catanzaro*

*6 Centro Regionale per l'Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

Terapie di riperfusione mediante trombolisi farmacologica con attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA) o trombectomia meccanica sono estremamente efficaci nel trattamento dell'ictus ischemico acuto. Le crisi epiletiche sintomatiche acute (CSA) secondarie a stroke si verificano entro 7 giorni dall'evento ictale (crisi post-stroke ad insorgenza precoce); esse si verificano con una frequenza compresa fra il 3.2 e il 6.3%.<sup>1</sup> In letteratura vi sono dati discordanti sul rischio di CSA dopo trattamento con rTPA<sup>2,3</sup>, mentre non esiste alcun dato relativo ad una possibile associazione fra trombectomia meccanica e CSA.

Presentiamo il protocollo dello studio TESI, uno studio pragmatico, longitudinale prospettico multicentrico per valutare l'insorgenza di CSA dopo ischemia cerebrale acuta sottoposta a trattamento di riperfusione farmacologica con rtPA e/o meccanica.

Dati relativi a caratteristiche cliniche dei pazienti, tipo ed eziologia dell'ischemia cerebrale, trattamento di riperfusione o terapia alternativa, neuroimaging ed EEG saranno raccolti in maniera prospettica al momento del ricovero, della dimissione e a 3 mesi di distanza dall'ictus. Si valuterà la frequenza di CSA nei pazienti sottoposti a terapie di riperfusione e in quelli non sottoposti a tali trattamenti. Si cercheranno di individuare i fattori predittivi dell'insorgenza di CSA mediante analisi uni- e multi-variata.

Lo studio consentirebbe così di definire la frequenza di CSA dopo terapie di riperfusione farmacologica e meccanica, e di individuare eventuali fattori predittivi di CSA dopo tali procedure.

### ***Bibliografia***

- 1. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang JG, Hu W, Ge M, Zhang K, Shao X. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1806-16.*
- 2. Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, Michel P. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol* 2013; 260:55-61*
- 3. Bentes C, Martins H, Peralta AR, Morgado C, Casimiro C, Franco AC, Fonseca AC, Geraldés R, Canhão P, Pinho E Melo T, Paiva T, Ferro JM. Epileptic manifestations in stroke patients treated with intravenous alteplase. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):755-761.*



## *Epilessia Mioclonica Giovanile. Caratteristiche cliniche e fattori prognostici in un gruppo di pazienti*

G. Mainieri, L. Giuliano, G. Amore, A. Alteno, D. Fatuzzo, V. Sofia

Dipartimento "G.F. Ingrassia", Università di Catania

L'epilessia mioclonica giovanile (JME) è considerata una forma benigna di epilessia generalizzata genetica con un controllo delle crisi nell'85% dei casi, nonostante le frequenti ricadute dopo la sospensione della terapia. Obiettivo dello studio è stato quello di analizzare le caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche di un gruppo di pazienti con JME, così da valutarne il follow-up a lungo termine e possibili fattori prognostici.

Sono stati arruolati tutti i pazienti con diagnosi di JME, con almeno 5 anni di follow-up. L'endpoint dello studio è stato il raggiungimento della condizione di libertà da crisi, intesa come assenza di ogni tipo di crisi per almeno due anni. Sono stati analizzati i dati di 100 pazienti (64 M [64%]; età media  $36.4 \pm 9.4$ ). La durata media di malattia è stata  $19.0 \pm 9.1$  con follow-up medio di  $13.3 \pm 3.0$  anni. All'ultimo follow-up 51 pazienti (51%) erano liberi da crisi. Sono risultati fattori prognostici negativi: un'età più bassa all'esordio ( $p < 0.001$ ), un'età più avanzata all'inizio di una terapia adeguata ( $p = 0.001$ ), assenze all'esordio ( $p < 0.001$ ), il ricorrere di crisi giornaliere o settimanali all'esordio ( $p = 0.003$ ) e l'assunzione di due o più antiepilettici ( $p = 0.001$ ).

Il nostro studio ha evidenziato alcuni fattori prognostici che potrebbero essere implicati nell'outcome a lungo termine della JME.

### *Bibliografia*

1. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Jul;28 Suppl 1:S15-17
2. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: From founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav EB*. 2013 Jul;28 Suppl 1:S87-90



## ***Studio multicentrico sull'evoluzione clinica a lungo termine di pazienti con polimicrogiria***

*L. Mirandola<sup>1</sup>, G. Giovannini<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>2</sup>, D. Caputo<sup>2</sup>, M.P. Canevini<sup>2</sup>, M. Santucci<sup>3-5</sup>, F. Bisulli<sup>4-5</sup>, L. Licchetta<sup>4-5</sup>, C. Rinaldi<sup>4</sup>, P. Tinuper<sup>4-5</sup>, S. Meletti<sup>1</sup>*

*1: Neurologia, AOU Modena; Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena.*

*2: Centro Epilessia - Neuropsichiatria Infantile, ASST Santi Paolo Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano*

*3: NPI- IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna*

*4: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna*

*5: Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna, Bologna*

Il fenotipo clinico e il quadro neuroradiologico di pazienti con epilessia correlata a polimicrogiria sono molto variabili, ma sono carenti dati in letteratura sull'evoluzione a lungo termine di questa patologia. Dopo uno studio preliminare effettuato a Modena, la raccolta dati è stata estesa ad altri centri con l'obiettivo di valutare l'evoluzione e le caratteristiche elettrocliniche di un gruppo più vasto di pazienti adulti con epilessia correlata a polimicrogiria. È stato eseguito uno studio retrospettivo includendo tutti i pazienti adulti che avessero una diagnosi di epilessia correlata a polimicrogiria. Per ogni paziente sono state indagate le caratteristiche cliniche (severità epilessia, evoluzione nel tempo) neurofisiologiche (EEG di veglia e di sonno), e neuroradiologiche (RM encefalo 1,5 T o 3 T). 55 pazienti adulti (età media: 33 anni, 27 femmine) con epilessia correlata a polimicrogiria sono stati inclusi nello studio. Nel 69% dei casi era presente un'epilessia farmaco-resistente all'ultimo follow-up (media: 8,3 anni), indipendentemente dal quadro neuroradiologico associato (estensione e/o associazione con altre malformazioni). In più della metà dei pazienti (54,5%) la RM encefalo mostrava la presenza di polimicrogiria isolata. Quadri malformativi complessi non si associavano a forme di epilessia più severa. Dal punto di vista EEG le anomalie lente e parossistiche/epilettiformi erano molto frequenti soprattutto alla diagnosi, con un incremento durante il sonno (6 casi di ESES).

L'evoluzione a lungo termine della epilessia associata a polimicrogiria si associa a farmacoresistenza nel 70% circa dei casi. L'estensione e complessità del quadro malformativo non sembra correlare con l'outcome clinico.



## *Un caso di epilessia ad esordio tardivo in malattia demielinizzante*

F. Muzzi<sup>1</sup>, G. Mancini<sup>2</sup>, A. Pisani<sup>2</sup>, V. Salvi<sup>2</sup>, C. Mostardini<sup>2</sup>, O. Tommasini<sup>3</sup>

*1 Ambulatorio per Epilessia LICE Ospedale G. B. Grassi Roma*

*2 Neurologia Ospedale G. B. Grassi Roma*

*3 Radiologia Ospedale G. B. Grassi Roma*

### Obiettivi

1) descrivere il caso e il percorso diagnostico di una donna di 60 anni con episodi parossistici ricorrenti di disturbo dell'eloquio e stato confusionale, con lacuna amnesica, talora convulsivi bilaterali;

2) correlazione clinico strumentale

EEG “anomalie disritmico-irritative aspecifiche bitemporali”; RM encefalo-midollare con mdc “multiple alterazioni di segnale nella sostanza bianca con possibile alterazione della barriera ematoencefalica”; rachicentesi “quadro oligoclonale, banda IgG con sintesi intratecale (profilo tipo 3)”; PEV “scarsa riproducibilità complesso N75-P100-N135 e ritardo P100 bilateralmente”

I dati clinici e strumentali, escluse diagnosi alternative, depongono per sclerosi multipla (SM). Nel decorso clinico della paziente le crisi si sono presentate spesso in occasione di nuove lesioni, con dimostrazione RM di danno di barriera

L'epilessia ha prevalenza più elevata nella SM, raramente crisi come manifestazione iniziale o sintomo isolato di ricaduta; le crisi possono rappresentare evento avverso della terapia. Si possono distinguere: a) crisi sintomatiche acute di poussée, b) crisi durante il decorso della patologia insieme con altri sintomi; c) crisi ad insorgenza prima della diagnosi. Alla RM placche corticali e sottocorticali; edema, lesioni croniche e modifiche metaboliche e dei canali ionici perilesionale potrebbero svolgere ruolo etiopatogenetico.

### Bibliografia

1. Allen AN, Seminog OO, Goldacre MJ. Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol* 2013; 13: 189
2. Kelley B J, Rodriguez M. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs*. 2009 ; 23(10): 805–815
3. Marrie R A, Reider N. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(3) 342–349
4. Sponsler JL, Kendrick-Adey AC. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epileptic Disord*, Vol. 13, No. 4, Dec 2011
5. Uribe-San-Martín R. et al. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure* 23 (2014) 81–83



## ***Perampanel in prima terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia: valutazione di efficacia e impatto sulla cognizione in studio retrospettivo***

*M. Pagliuca<sup>1</sup>, R. Rea<sup>2</sup>, R. Renna<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O.C. di Neurologia A.O.R.N.A. Cardarelli Napoli*

<sup>2</sup>*Centro di Ricerche cliniche, Telemedicina e Telefarmacia, Università degli Studi di Camerino, Camerino, Macerata*

Perampanel (PER) è un antiepilettico approvato in terapia aggiuntiva in pazienti con crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria. E' stata valutata l'efficacia e l'impatto sulla cognizione in prima terapia aggiuntiva di PER in pazienti epilettici.

I dati sono relativi a pazienti trattati tra luglio 2015 e dicembre 2016. PER è stato prescritto a 27 pazienti (17 F, 10 M) di età tra 20 e 55 anni (media 37) in primo add-on a dosi tra 2 e 8 mg/die (media 4,37 mg/die). Otto pazienti (29,6%) presentavano epilessia sintomatica, 7 (25,9%) epilessia idiopatica e 12 (44,5%) epilessia criptogenica. Crisi focali nel 33,4% e crisi secondariamente generalizzate nel 48,1%. Sono state valutate l'efficacia del PER, funzioni esecutive, memoria verbale a lungo termine, fluidità verbale, resistenza di interferenza e intelligenza generale al basale, a 3 e 6 mesi.

A 3 mesi 17 (73,9%) pazienti erano responder e 6 (26,1%) non responder. Nove pazienti (39%) seizure-free, 8 (34%) pazienti con riduzione della frequenza delle crisi > 50%. Dei 27 pazienti arruolati, 9 pazienti hanno abbandonato lo studio: 6 (22%) per gli effetti avversi e 3 per motivi non specificati. A 6 mesi 18 pazienti continuavano lo studio: 16 erano responder (88,9%) e 2 non responder (11,1%). Non ci sono stati cambiamenti significativi delle funzioni cognitive.

In terapia aggiuntiva si è dimostrato un farmaco di buona efficacia e senza significative variazioni delle funzioni cognitive.

### *Bibliografia*

1. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect?. *Expert Rev Neurother.* 2012 Jun;12(6):667-71.

2. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl. 1):13-5.  
James E. Frampton, Perampanel: A Review in Drug-Resistant Epilepsy. *Drugs*. September 2015, Volume 75, pp 1657-1668



## ***Proposta organizzativa per il percorso assistenziale delle crisi de novo nella realtà metropolitana bolognese***

*E. Pasini<sup>1</sup>, G. Monti<sup>1</sup>, S. Testoni<sup>1</sup>, A. Zaniboni<sup>1</sup>, R. Michelucci<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Maggiore*

*<sup>2</sup>IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria e Ospedale Maggiore*

I “percorsi ictus” sono attualmente diffusi nelle realtà neurologiche e si propongono di minimizzare i tempi di intervento terapeutico (trombolisi e.v. e trombectomia meccanica) attraverso la creazione di una stretta collaborazione fra strutture di emergenza e neurologi. Il problema delle crisi de novo ha necessità organizzative analoghe, soprattutto per il riconoscimento degli eventi epilettici e il trattamento degli stati di male.

La realtà bolognese ha visto a partire dal novembre 2017 una profonda riorganizzazione del percorso ictus con centralizzazione presso l'Ospedale Maggiore di tutti i codici “ictus”. Per la valutazione immediata degli stroke vi è una guardia neurologica h24 alla quale fanno riferimento mediante comunicazione telefonica dedicata i soccorritori del 118 già al domicilio o durante il trasporto dei pazienti e i medici del PS al momento dell'arrivo dei pazienti in ospedale.

Negli ultimi 4 mesi sono stati “centralizzati” presso l'Ospedale Maggiore 598 pazienti, di cui 455 affetti da ictus o TIA e 125 (20,8%) da mimics. Nella nuova proposta organizzativa l'intervento del neurologo di guardia viene esteso ai mimics e alle franche crisi/status, ripercorrendo lo stesso percorso del protocollo ictus fin dalla fase preospedaliera con contemporanea attivazione del Tecnico di NFP per l'eventuale esecuzione di EEG diagnostico. Inoltre il neurologo rivede il paziente nel suo percorso ospedaliero o in fase di post-dimissione in ambulatorio dedicato.

Proponiamo che l'organizzazione creata per il percorso ictus possa essere “sfruttata” per creare una rete logistica e diagnostica per le prime crisi e gli stati di male epilettici.



## ***Efficacia e tollerabilità di perampanel in add-on nei pazienti ultrasessantenni***

*Gabriella Perri*

*Ambulatorio di epilettologia, Divisione di Neurologia, ASST-Rhodense Garbagnate Milanese-Rho*

Verificare l'efficacia e la tollerabilità di perampanel in add-on in una popolazione di pazienti anziani farmacoresistenti.

Abbiamo analizzato retrospettivamente una casistica di 24 pazienti del nostro ambulatorio, affetti da epilessia parziale farmacoresistente messi in trattamento con perampanel in add-on dal giugno 2015 e da questi abbiamo estrapolato un gruppo di pazienti ultrasessantenni, in totale 11 soggetti (6M, 5F) con un follow-up dai tre ai 33 mesi.

Tra gli 11 pazienti ultrasessantenni (dai 61 agli 84 anni: età media di 70.9 anni) solo due hanno sospeso la terapia, uno per intensa dizziness, uno per inefficacia. La dose di farmaco utilizzata va dai 2 agli 8 mg.

Una paziente di 61 anni è seizure-free con un follow-up di 26 mesi, una di 80 anni con una epilessia vascolare con crisi parziali motorie plurimensili, resistente a numerosi farmaci sia in mono che in biterapia, è libera da crisi da cinque mesi con una associazione di lacosamide e perampanel.

Nella nostra casistica abbiamo notato una migliore retention-rate e una minore incidenza di eventi avversi nei soggetti ultrasessantenni rispetto ai soggetti giovani. Tra gli eventi avversi non abbiamo avuto cadute, che sono descritte in particolare nell'anziano, solitamente a dosaggi superiori ai 10 mg, oppure in associazione con oxcarbazepina.

Di particolare interesse la paziente con epilessia vascolare farmacoresistente, libera da crisi da cinque mesi: questo dato pare in linea con le indicazioni della letteratura, in cui è segnalata una particolare efficacia di perampanel nell'epilessia vascolare.

### *Bibliografia*

- 1. Villanueva V. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study Epilepsy Research 2016; 126: 201-210*
- 2. Trinka E. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience Acta Neurol Scand 2016; 133: 160-172*



## *Due casi di stato di male mioclonico in pazienti non epilettici*

*C. Pizzamiglio, C. Varrasi, R. Tarletti, G. Strigaro, R. Cantello*

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

Per stato di male mioclonico (SMM) si intende la persistenza per un periodo di tempo prolungato di scosse miocloniche generalizzate. Si osserva più frequentemente in alcune forme di epilessia: epilessia mioclonica giovanile, sindrome di Dravet, sindrome di Angelman. Meno frequentemente può verificarsi in pazienti senza precedente diagnosi di epilessia, in conseguenza di danno cerebrale anossico, stati tossico-metabolici, utilizzo di farmaci come pregabalin, antipsicotici, cefalosporine.

Primo caso: R.B. uomo di 65 anni presentava mioclonie diffuse con stato di coscienza conservato. In anamnesi: schizofrenia paranoide in trattamento da circa 10 anni con clozapina, diabete mellito in trattamento con metformina, insufficienza renale cronica (IRC).

Secondo caso: G.P. uomo di 63 anni presentava rallentamento ideo-motorio e mioclonie diffuse. In anamnesi: IRC terminale in terapia dialitica. In entrambi i casi, al video-EEG evidenza di mioclonie sincrone ed asincrone correlate a groafoelementi tipo polipunta, agli ematochimici peggioramento della nota IRC.

Netta riduzione delle mioclonie e delle anomalie epilettiche dopo somministrazione di benzodiazepine in entrambi. Nel primo paziente avviato valproato (500mgx2), ridotta posologia di clozapina, sospesa metformina. Nel secondo paziente avviata lacosamide (200mgx2). In entrambi si interveniva migliorando la funzionalità renale. Regressione dello stato epilettico in 24 ore.

Descriviamo due rari casi di SMM in pazienti non epilettici, in cui plurimi fattori hanno contribuito allo sviluppo: in prima battuta l'IRC, ma anche l'assunzione di farmaci (es. clozapina, metformina). Valproato si è confermato essere un farmaco efficace nel trattamento dello SMM. Inaspettatamente, anche lacosamide nel nostro paziente ha favorito la scomparsa delle mioclonie.

### *Bibliografia*

- 1. Baysal Kirac L, Aydogdu I, Acarer A, Alpaydin S, Bayam FE, Onbasi H, Bademkiran F. Myoclonic status epilepticus in six patients without epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep. 2012 Nov 7;1:10-3.*
- 2. Jumao-as A, Brenner RP. Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. Neurology. 1990 Aug;40(8):1199-202.*



## ***Amnesia epilettica ed amnesia globale transitoria: diagnosi differenziale in un contesto clinico “Real-Life”***

*L. Ricci, J. Lanzone, M. Ulivi, G. Assenza, V. Di Lazzaro, M. Tombini*

*Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus-Bio Medico di Roma*

L'Amnesia Epilettica transitoria (AET) è una condizione clinica sottostimata nelle divisioni di emergenza neurologica<sup>1-2</sup>. Il razionale di questo studio è stato quello di verificare l'esatta prevalenza della AET in un contesto clinico “real-life” e di evidenziare le caratteristiche cliniche/strumentali in grado di aiutare nella diagnosi differenziale con l'Amnesia Globale Transitoria (AGT)<sup>3</sup>.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 83 pazienti giunti presso la nostra area di Neurologia per episodio amnesico transitorio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico neurologico completo, imaging cerebrale tramite RM e registrazione EEG standard a 21-canali. In aggiunta, i pazienti con forte sospetto clinico per AET hanno effettuato registrazione EEG ambulatoriale delle 24-ore. Le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e di neuroimaging sono state analizzate e confrontate tra i due gruppi (AET vs AGT).

Da un punto di vista clinico il numero di ricorrenze ( $p=.007$ ) e la presenza di sintomi atipici in aggiunta all'amnesia ( $p=.001$ ), sembrano essere gli elementi chiave in grado di differenziare le due condizioni. L'analisi EEG ha evidenziato una bassa sensibilità per il riscontro di anomalie epilettiche inter-critiche (52.6%). Al contrario, la registrazione EEG delle 24 ore ha permesso di evidenziare la presenza di anomalie in tutti i pazienti affetti da AET, in particolare durante il sonno.

I nostri risultati dimostrano come l'AET sia una condizione frequente ma spesso non riconosciuta in un contesto clinico “real-life”. Tuttavia, semplici informazioni cliniche ed esami elettrofisiologici mirati (EEG delle 24 ore), possono aiutare nella diagnosi differenziale.

### *Bibliografia*

- 1. Croft, P. B., Heathfield, K. W. G. & Swash, M. Differential Diagnosis of Transient Amnesia. Br. Med. J. 4, 593–596 (1973).*
- 2. Kapur, N. Transient epileptic amnesia--a clinical update and a reformulation. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 56, 1184–1190 (1993).*
- 3. Bartsch, T. & Deuschl, G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. Lancet Neurol. 9, 205–214 (2010).*



## ***Stato Epilettico nella degenza neurologica: studio prospettico osservazionale***

*C. Varrasi<sup>1</sup>, G. Strigaro<sup>1</sup>, C. Pizzamiglio<sup>2</sup>, A. Spagarino<sup>2</sup>, R. Tarletti<sup>1</sup>, R. Cantello<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Clinica Neurologica. Az. Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia. Università del Piemonte Orientale, Novara*

Tentativo di identificare dei marcatori dello stato epilettico (SE) per migliorare l'approccio terapeutico e la prognosi.

Studio prospettico osservazionale di SE valutati in 18 mesi.

Valutazione di dati anamnestici, eziologici, clinici, EEGrafici, terapeutici e prognostici di SE.

Dei 40 casi di SE, età media 73 aa (45% superiore ai 75 anni) il 68% era non convulsivo (SENC). Più frequenti le forme sintomatiche acute e progressive (65% dei casi).

Si concorda con i dati della letteratura per prevalenza, tipo di SE, ricorrenza, mortalità.

Dati discordanti per quanto riguarda anamnesi di epilessia (solo il 15% dei casi).

Identificazione di numerosi pattern EEGrafici, in meno della metà dei casi di tipo periodico, ritmico o "convenzionalmente" epilettico.

Solo il 20% rispondeva a farmaci cosiddetti di I linea. Il 60% rispondeva a farmaci di II linea, indipendentemente dal tipo di farmaco o dalle posologie (alte verso basse). Nei pochi casi che utilizzavano tre farmaci in II linea, SE non si risolveva.

La prognosi era sfavorevole nel 20% dei casi, tutti SENC.

La prognosi sfavorevole non si correlava con l'eziologia, pattern periodici all'EEG e tempestività terapeutica (entro 72 ore) ma con l'età avanzata, la durata maggiore di 7 giorni, la presenza all' EEG di onde lente ipervoltate continue o pseudoperiodiche, l'uso di anestetici.

Desideriamo sottolineare soprattutto il polimorfismo dei quadri EEG, principalmente nel SENC dell'anziano. Sempre nel SENC la scarsa risposta ai farmaci di I linea. Infine, riflettiamo sull'opportunità di usare ab initio farmaci cosiddetti di II linea.

### *Bibliografia:*

- 1. Non-convulsive status epilepticus in the elderly. Shuli Cheng. Epileptic disorder 2014; 16(4):385-94*
- 2. Prognostic factors of status epilepticus in adult. Power KN. Epileptic Disord 2016; 8 (3): 297-304*



## ***Il ruolo dei miRNAs come “biomarkers” delle epilessie farmaco-resistenti: dati preliminari di uno studio caso-controllo***

*L. Zummo<sup>1</sup>, M. Fanella<sup>2</sup>, C. Caruso Bavisotto<sup>1</sup>, A. Marino Gammazza<sup>1</sup>, F. Cappello<sup>1</sup>, B. Fierro<sup>1</sup>, C. Di Bonaventura<sup>2</sup>, A.T. Giallonardo<sup>2</sup>, O. Daniele<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Biomedicina sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Università degli Studi di Palermo*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università “La Sapienza” Roma*

Il 30% dei pazienti affetti da epilessia è farmaco-resistente, questa elevata frequenza giustifica la ricerca di strategie terapeutiche innovative per il trattamento delle forme resistenti alla terapia [1-2].

I microRNAs (miRNAs), molecole endogene di RNA, che regolano l'espressione genica e la trascrizione proteica, sono stati recentemente proposti come biomarkers di diverse malattie neurologiche, compresa l'epilessia[3].

Valutare i livelli plasmatici dei miRNAs circolanti in pazienti con epilessia focale criptogenica e lesionale, ipotizzando il loro impiego come biomarkers di farmaco-resistenza;

Confrontare il profilo dei miRNAs circolanti nei pazienti epilettici farmaco-resistenti ed un gruppo di controlli;

Confrontare i livelli tissutali e plasmatici dei miRNAs nei pazienti con epilessia farmaco-resistente lesionale (sclerosi ippocampale e displasie corticali focali);

Nella prima fase sono stati raccolti retrospettivamente e prospettivamente campioni ematici da pazienti epilettici farmaco-resistenti. Nella seconda fase sono stati processati i campioni ematici, estratti e caratterizzati gli esosomi dal plasma, ed è stata eseguita un'analisi molecolare dei miRNA circolanti ed esosomiali. L'ultima fase prevede l'analisi molecolare del tessuto bioptico lesionale.

I risultati preliminari riguardano i principali miRNAs circolanti miR124, miR8071, miR663 e miR146a rilevati in una parte della popolazione in esame: 23 pazienti con epilessia farmaco-resistente 11 con epilessia criptogenica e 12 con epilessia lesionale (TLE-HS).

Recenti dati della letteratura confermano il ruolo dei miRNAs differenzialmente espressi nell'epilessia del lobo temporale [4], così come nei processi di corticogenesi [5]. Ci auspichiamo di approfondire la ricerca con lo studio della prevalenza dei miRNAs nelle displasie corticali focali (FCDs).

### ***Bibliografia***

- 1. Moshe S. et al 2014 et al. Epilepsia. 2014 Apr;55(4):475-82.*
- 2. Kwan P. et al. Seizure. 2000 Oct;9(7):464-8.*
- 3. Bartel DP. et al Cell, 2009;136(2):215-33*
- 4. Aronica et al Europ J Neurosc. 2010 1100-1107*
- 5. Sun Z et al PLoS One. 2013 Oct 25;8(10):e78375.*



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*EPILETTOLOGIA IN  
ETÀ PEDIATRICA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## ***Epilessia nella sindrome di Rett: le crisi possono esercitare un effetto encefalopatico?***

*P. Bernardo<sup>1</sup>, G. Terrone<sup>1</sup>, A. Coppola<sup>2</sup>, E. Del Giudice<sup>1</sup>, C. Bravaccio<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento Di Scienze Mediche Traslazionali, Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Centro Epilessia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*

La sindrome di Rett (RS) è un disturbo progressivo del neurosviluppo(1) con esordio a 6-18 mesi di vita. L'epilessia è riportata nell' 80% dei pazienti, con esordio intorno ai 2-3 anni di età (2). Anche se la relazione tra epilessia e gravità clinica nella RS è stata ampiamente studiata, non è ancora chiaro se le crisi in sé possano giocare un ruolo nell'evoluzione clinica di questa sindrome, esercitando un effetto encefalopatico (2). Segnaliamo il caso di una bambina di 7 anni con RS, che ha mostrato un rapido deterioramento motorio dopo l'insorgenza dell'epilessia. La diagnosi di RS è stata sospettata all'età di 22 mesi, quando la bambina ha iniziato a presentare una graduale perdita del linguaggio, comportamenti di tipo autistico e stereotipie delle mani, successivamente confermata da una mutazione del gene MECP2. All'età di 5 anni è stata effettuata una prima valutazione delle abilità motorie (Gross Motor Functional Scales: GMFS) che ha mostrato un grado funzionale collocabile al livello II. All'età di 6 anni sono comparse assenze atipiche, inizialmente responsive al valproato, seguite da crisi tonico-cloniche, toniche e miocloniche, scarsamente responsive alla politerapia, e complessi punta-onda generalizzati continui durante il sonno all'EEG. La valutazione motoria in questo periodo mostrava un marcato deterioramento del livello funzionale alla GMFS (da II a IV) con perdita della deambulazione autonoma.

L'epilessia è una delle caratteristiche cliniche più importanti della RS. Diversi fattori di rischio sembrano influenzare la gravità dell'epilessia ( il tipo di mutazione di MECP2, i polimorfismi del BDNF, la crescita somatica, la disfunzione mitocondriale) (2,3). Tuttavia non è ancora chiara la relazione tra epilessia ed esiti clinici. Appare complesso valutare l'impatto delle crisi sullo sviluppo nella RS, che è naturalmente caratterizzata da un progressivo deterioramento del neurosviluppo. Discutiamo circa un possibile effetto encefalopatico dell'epilessia nella RS, che dovrebbe essere preso in considerazione per guidare una corretta strategia terapeutica.

### ***Bibliografia***

*1. Fehr S, Bebbington A, Nassar N, Downs J, Ronen GM, De Klerk N, Leonard H. Trends in the Diagnosis of Rett Syndrome in Australia. *Pediatr. Res.* 2011 70: 313-319.*

*2. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, Kaufmann WE, Lane JB, Skinner SA, Motil KJ, Neul JL, Percy AK, Glaze DG. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain.* 2017 Feb;140(2):306-318.*

*3. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO, Lane JB, Geerts SP, Annese F, Graham J, McNair L, Lee HS. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology.* 2010 Mar 16;74(11):909-12*



## ***Encefalopatia acuta in pazienti con Sindrome di Dravet***

*S. Bompard, S. Sivo, I. Contaldo, C. Veredice, E. Ferraroli, M. Apicella, D. Battaglia, Ch. Dravet*

*Univeristà Cattolica del Sacro Cuore di Milano, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli, Neuropsichiatria Infantile, Roma*

L'encefalopatia acuta (EA) è definita come improvvisa insorgenza di sintomatologia neurologica con convulsioni seguita da duraturo stato di incoscienza fino al coma, preceduta di episodio infettivo febbrile, associata ad edema cerebrale non infiammatorio. E' stata già descritta in pazienti con sindrome di Dravet (SD). L'eziopatogenesi rimane sconosciuta. Descriviamo due casi clinici, mettendoli a confronto con i casi riportati in letteratura nel tentativo di contribuire ad individuare ipotesi eziopatogenetiche, fare valutazioni riguardo al ruolo dei farmaci sull'outcome e disegnare algoritmo per la gestione diagnostica e terapeutica degli stati di male febbrili in pazienti con SD.

Descriviamo l'evoluzione clinica, neuroradiologica ed eegrafica in corso di EA di due pazienti con SD tipica con mutazione SCN1A, di cui una con esito infausto.

Tutti casi di EA in DS sono accomunati da episodio di febbre alta prima dell'esordio dei sintomi, stato di male epilettico, successivo coma, esito fatale o regressione cognitiva, edema cerebrale, successiva atrofia cerebrale, modifiche dell'epilessia dopo l'acuzie. La maggior parte dei pazienti è portatore di mutazione del gene SCN1A. I dati biologici (su sangue e liquor) non sono sempre precisati. Gli approcci terapeutici sono eterogenei.

L'EA è una complicanza rara ma drammatica della SD. E' necessario ampliare la casistica e raccogliere maggiori informazioni su sintomatologia clinica, risultati degli esami biologici e neuroradiologici e trattamento nelle diverse fase dell'evoluzione, per caratterizzare meglio questa entità clinica e provare ad individuare il ruolo dei vari fattori (genetica, profilo immunitario, tipologia e tempistica del trattamento) sull'outcome dei pazienti.



## *Un'epilessia distrofica*

*A. Bonuccelli, M. Esposito, D.G. Peroni, A. Orsini, P. Ghirri*

*Neurologia Pediatrica, U.U.O.O. Pediatria Universitaria, A.O.U. Pisana, Pisa*

Descriviamo il caso di T. un bambino nato pretermine con segni dismorfici (viso triangolare, orecchie a basso impianto, pieghe cutanee sottorbitarie ed agli angoli della bocca) schisi del palato molle, macroglossia, ernia ombelicale ed ernia inguinale destra, lieve epatomegalia, aspetto distrofico con assenza del tessuto sottocutaneo e pseudoipertrofia muscolare, ipertrigliceridemia, scarso accrescimento staturo-ponderale e grave ritardo psicomotorio per cui è stato posto il sospetto di lipodistrofia generalizzata congenita, attualmente in terapia sostitutiva con leptina sottocutanea. In corso indagini genetiche e studio dell'esoma. A due mesi di vita è stata eseguita RM encefalo che ha messo in luce un'asimmetria della girazione corticale parietale come da sospetto dismorfismo corticale, da verificare con nuovo esame a mielinizzazione avvenuta. A sei mesi di vita T. ha presentato un primo episodio critico per cui ha necessitato di ricovero in un reparto di rianimazione e dopo il quale è stata intrapresa terapia con fenobarbital. Sono seguiti numerosi episodi critici caratterizzati da ipertono assiale, revulsione dei globi oculari, clonie palpebrali e desaturazione, della durata di pochi secondi, inizialmente sporadici fino a divenire pluriquotidiani per cui è stata associata terapia con levetiracetam. I tracciati elettroencefalografici eseguiti hanno mostrato anomalie in regioni frontocentrotemporali in tracciato scarsamente strutturato e con eccesso di componenti rapide. Ad un anno di vita le condizioni cliniche di T. restano caratterizzate da estremo ritardo psico-motorio, estremo deficit di crescita staturo-ponderale e scarso controllo degli episodi convulsivi per cui è stata introdotta terapia con sodio valproato e prevista progressiva sospensione del fenobarbital.



## ***Outcome di un caso di epilessia con crisi gelastiche da amartoma ipotalamico: gestione terapeutica e follow up post intervento***

*E. Caramaschi<sup>1</sup>, P. Bergonzini<sup>1</sup>, S. Meletti<sup>2</sup>, G. Pavesi<sup>3</sup>, M. Martinoni<sup>3</sup>, A. Feletti<sup>3</sup>, F. Cavalleri<sup>4</sup>, A. Todeschini<sup>4</sup>, L. Iughetti<sup>5</sup>, A. Guerra<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Neurologia Pediatrica, Policlinico di Modena

<sup>2</sup>Neurologia, Università di Modena

<sup>3</sup>Neurochirurgia, Nuovo Ospedale S. Agostino Estense Modena

<sup>4</sup>Neuroradiologia, Policlinico di Modena

<sup>5</sup>Direttore Pediatria, Policlinico di Modena

L'epilessia sintomatica in pazienti con amartoma ipotalamico può avere manifestazioni variabili e frequentemente evolve verso la farmacoresistenza anche con compromissione degli aspetti cognitivo comportamentali e ormonali. Paziente di 5 anni, di nazionalità cinese, con presentazione all'esordio di episodi critici caratterizzati da assenze atipiche con deviazione dello sguardo ed episodi di riso immotivato, all'EEG si riscontrava presenza di anomalie a tipo onde lente - punte onde lente sulle regioni del vertice e frontocentrali con prevalenza destra per cui veniva intrapresa terapia con levetiracetam. Alla RMN encefalo si documentava presenza di neoformazione compatibile con amartoma ipotalamico. Per persistenza di numerosi episodi critici nonostante la terapia AED si aggiungeva terapia con cabamazepina (ben tollerata) con modesto beneficio iniziale, che è andato via via scomparendo. A circa 11 mesi dall'esordio si assisteva infatti a peggioramento della frequenza delle crisi (episodi pluriquotidiani) con persistenza di crisi gelastiche, crisi di assenza con automatismi e crisi atoniche con caduta del capo e in alcuni casi anche del tronco; consensualmente si riscontrava modificazione del comportamento con comparsa di agitazione e difficoltà di attenzione. Previo monitoraggio e registrazione degli episodi critici, il paziente è stato candidato ad asportazione chirurgica della lesione ipotalamica. L'outcome riscontrato anche a breve distanza dall'intervento è stato notevole, con riduzione del numero delle crisi (>70%), scomparsa completa delle assenze atipiche e delle crisi atoniche e normalizzazione del comportamento.

Un approccio chirurgico precoce in casi selezionati, ove possibile, è da considerare sia per ottenere un buon controllo delle crisi sia per l'outcome cognitivo-comportamentale.

### ***Bibliografia***

- 1. J.H. Cross, H. Spoudeas. Medical management and antiepileptic drugs in Hypothalamic hamartoma. Epilepsia, 58 (Suppl. 2): 16-21, 2017*
- 2. B. Addas, E.M.S. Sherman, W.J.Hader. Surgical management of hypothalamic hamartomas in patients with elastic epilepsy. Neurosurg Focus, 25 (3): E8, 2008*
- 3. A.S. Harvey, J.L. Freeman. Epilepsy in Hypohatalamic Hamartoma: Clinical and EEG Features. Semin Pediatr Neurol 14:60-64 - 2007*



## ***Emisferotomia nell'ambito della chirurgia funzionale dell'epilessia: descrizione di una casistica in età evolutiva***

*R. D'Alessandro<sup>1</sup>, M. Vacchetti<sup>1</sup>, E. Barabesi<sup>1</sup>, S. Ramponi<sup>1</sup>, M. Valerio<sup>1</sup>, F. Torta<sup>1</sup>, R. Vittorini<sup>1</sup>, G. Capizzi<sup>1</sup>, B. Vitiello<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>2</sup>, M. Cossu<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio OIRM, Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, SC Neuropsichiatria Infantile, Torino*

*<sup>2</sup>Centro Chirurgia dell'Epilessia Claudio Munari, Ospedale Niguarda, Milano*

L'emisferotomia in letteratura è associata, nel paziente adeguatamente selezionato, ad un completo controllo delle crisi nel 70-90% dei casi, con netta riduzione delle complicanze post-chirurgiche rispetto all'emisferectomia. Presentiamo i dati relativi al follow-up post-chirurgico (2 mesi -2,5 anni) di 4 pazienti seguiti presso la Nostra Struttura per epilessia sintomatica farmacoresistente, in 2 casi ad eziologia vascolare, in 1 ad eziologia malformativa congenita di ndd e in 1 caso secondaria a neoplasia, operati presso il Centro Chirurgia Epilessia del Niguarda tra ottobre 2015 e gennaio 2018.

Nell'iter pre-chirurgico sono stati eseguiti EON, RMN Encefalo, valutazioni neuropsicologiche secondo linee guida e VEEG-LTM, con evidenza di sofferenza emisferica unilaterale e crisi registrate compatibili semeiologicamente e a livello EEG con il dato neuroradiologico. Da notarsi in tutti i pazienti un grado medio-grave di disabilità intellettiva e di emiparesi controlaterale al lato emisferico compromesso maggiormente evidente all'arto superiore. L'outcome post-chirurgico è stato valutato in termini di frequenza critica, peggioramento delle disabilità pre-esistenti e delle acquisizioni neuropsicomotorie.

Attualmente i pazienti sono liberi da manifestazioni critiche (IA di Engel, ma solo  $\frac{3}{4}$  con 12 mesi di follow-up). Nella totalità dei casi si riportano clinicamente miglioramenti sul versante attentivo e dell'interazione. Non peggioramento neurologico significativo permanente rispetto al pre-chirurgico.

Nella nostra casistica, l'emisferotomia ha permesso un completo controllo delle crisi, senza riscontro di evidenti complicanze post-chirurgiche o di peggioramenti neurologici e con miglioramenti dal punto di vista cognitivo-relazionale.

### ***Bibliografia***

- 1. Linee Guida LICE- Percorsi Diagnostico-Terapeutici in Chirurgia dell'Epilessia, 2010*
- 2. Griessenauer CJ, Salam S, Hendrix P, Patel DM, Tubbs RS, Blount JP, Winkler PA (2015, Jan)*
- 3. "Hemispherectomy for treatment of refractory epilepsy in the pediatric age group: a systematic review"*



## *Quando l'etosuccimide (ETS) provoca il Lupus, e quando si sospende la carbamazepina (CBZ) perché si sospetta un Lupus: due casi pediatrici*

S. Damioli<sup>1</sup>, M. Cattalini<sup>2</sup>, P. Accorsi<sup>3</sup>, M. Soliani<sup>2</sup>, S. Giliani<sup>2</sup>, E. Fazzi<sup>1,3</sup>, L. Giordano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali- Università degli Studi di Brescia

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Brescia

<sup>3</sup>Centro regionale Epilessia, U.O. Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza- ASST Spedali Civili di Brescia

Descrizione di due quadri di lupus clinico e laboratoristico da farmaci antiepilettici (AED) in pazienti pediatrici con epilessia focale

I pazienti, afferenti al CRE sono stati valutati mediante esami laboratoristici, valutazioni NPI, videoeeg e consulenze reumatologiche.

### Caso 1

M.L., F, 16 anni, affetta da ritardo cognitivo lieve, epilessia focale insorta a due anni di vita ed ESES. Utilizzati diversi AED, fino ai 14 anni quando, per peggioramento delle performance cognitive (insorgenza ESES) viene inserito ETS. Dopo 2 anni dall'inizio di tale terapia, la ragazza presenta sintomatologia clinica suggestiva per lupus eritematoso sistemico (LES) ed esami laboratoristici compatibili con tale diagnosi. Viene posta diagnosi di "lupus eritematoso indotto da farmaco" (DILE) e sospesa la terapia con ETS con regressione della sintomatologia lupica e normalizzazione dei valori laboratoristici.

### Caso 2

R.G, F, 13 anni, affetta da epilessia focale in terapia CBZ dall'età di 7 anni. Per riscontro occasionale di PTT allungato, effettuava screening laboratoristico reumatologico risultato suggestivo per lupus. Pur non potendo porre diagnosi di DILE per la negatività del quadro clinico, si è deciso di sospendere la terapia con CBZ con attuale parziale normalizzazione dei valori laboratoristici, in attesa di follow-up a 6 mesi.

Conclusioni: Caso 1: è la seconda segnalazione che ci risulta per DILE da ETS. Caso 2: nonostante non si possa porre diagnosi di DILE è indicato interrompere la terapia con CBZ per prevenire le probabili/possibili manifestazioni cliniche sistemiche

### Bibliografia

1. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study- Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, Smeeth L, Kim J, Evans S, Hall AJ. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Oct;70(4):588-96

2. Drug-induced lupus erythematosus. - Marzano A. V., Tavecchio S., Menicanti C., Crosti C.- *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2014 June;149(3):301-9

3. Ethosuximide-induced de novo systemic lupus erythematosus with anti-double-strand DNA antibodies: a case report with definite evidence.- Crespel A, Velizarova R, Agullo M, Gélisse P. *Epilepsia*, 2009 Aug;50(8):2003. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02144.x.



## *Correlazione clinica ed elettroencefalografica in un caso di s. di Menkes*

*F. Drago<sup>1</sup>, L. Rocchitelli<sup>1</sup>, E. Correnti<sup>1</sup>, L.M. Messina<sup>1</sup>, V. Raieli<sup>2</sup>, G. Santangelo<sup>2</sup>, D.G. Puma<sup>2</sup>, E. Trapolino<sup>2</sup>, F. Valenti<sup>2</sup>, F. Vanadia<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo*

*<sup>2</sup>ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neuropsichiatria Infantile, Palermo*

La malattia di Menkes è un disordine congenito del metabolismo causato da un difetto del trasporto del rame per mutazione del gene ATP7A sul cromosoma X. L'epilessia è una delle principali manifestazioni ed esordisce intorno al 2°-3° mese di vita.

Descriviamo il caso di un paziente dell'età di due anni, affetto da S. di Menkes, che presenta il fenotipo tipico della malattia: note dismorfiche, deterioramento neurologico progressivo, anomalie vascolari, iperlassità legamentosa, pili torti e crisi epilettiche. L'esordio delle crisi è avvenuto all'età di tre mesi, con crisi focali talvolta subentranti responsive al trattamento con Pb ; all'età di otto mesi ha presentato spasmi in flessione e successivamente crisi toniche, assenze atipiche e crisi focali polimorfe a frequenza pluriquotidiana. Indagini effettuate: metaboliche, genetiche, neuroradiologiche, valutazione della funzionalità dei vari organi e apparati, video EEG.

L'indagine genetica ATP7A ha mostrato una mutazione correlabile alla Sindrome di Menkes. Il dosaggio ematico del rame e della ceruloplasmina era ridotto. La RMN ha evidenziato atrofia cerebrale e cerebellare e alle sequenze angio tortuosità vascolare. EEG: progressiva destrutturazione dell'attività bioelettrica con pattern tipici nelle varie fasi. È in atto politerapia con scarso controllo delle crisi.

Il caso descritto, sebbene presenti caratteristiche epilettologiche in parte assimilabili a quelle descritte in letteratura, ha avuto un'evoluzione verso la S. di Lennox Gastaut. Inoltre all'esordio è stato evidenziato ed un pattern EEGrafico di tipo periodico il cui significato può essere spunto di confronto.

### *Bibliografia*

*1. Verrotti, Alberto, et al. "Epilepsy in Menkes disease: an electroclinical long-term study of 28 patients." *Epilepsy research* 108.9 (2014): 1597-1603.*

*2. Verrotti, Alberto, Alessia Carelli, and Giangennaro Coppola. "Epilepsy in children with Menkes disease: a systematic review of literature." *Journal of child neurology* 29.12 (2014): 1757-1764.*



***Studio del profilo intellettuale alla quarta edizione della scala Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC IV) in una popolazione clinica con diagnosi di epilessia ed in una popolazione di controllo con diagnosi di disturbo specifico di apprendimento (DSA)***

M. Filippini<sup>1</sup>, M. Baldetti<sup>2</sup>, P. Nagliati<sup>2</sup>, A. Russo<sup>1</sup>, T. Messina<sup>1</sup>, M. Santucci<sup>1</sup>, A. Boni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC NPI IRCCS ISNB Ospedale Bellaria Bologna

<sup>2</sup>CNPIA Centro Ferrarese di Neuropsichiatria, Neuropsicologia e di Riabilitazione, Cooperativa Sociale "Piccolo Principe" Ferrara

Diversi studi hanno evidenziato come l'Epilessia possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo cognitivo e degli apprendimenti scolastici. La maggior parte di questi studi ha utilizzato la terza edizione della scala WISC mentre esistono ancora pochi lavori in cui è stata utilizzata la WISC-IV. Lo scopo del nostro studio è confrontare il profilo degli Indici della scala WISC IV in una popolazione clinica con diagnosi di Epilessia in presenza o in assenza di comorbidità con DSA, con una popolazione di controllo con diagnosi di DSA senza epilessia.

Il disegno sperimentale è di tipo osservazionale di coorte storica. Sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 8 e 16 anni, di sesso femminile e maschile, con diagnosi di Epilessia focale effettuata secondo i criteri ILAE presso il Centro Epilessia dell'UOC di NPI dell'IRCCS Ospedale Bellaria. La popolazione di controllo considerata include pazienti afferenti al CNPIA "Piccolo Principe".

Sono stati inclusi 76 pazienti con Epilessia, 43 con diagnosi di DSA e 33 senza diagnosi di DSA. I pazienti con sola diagnosi di DSA inclusi sono 69. Nei pazienti con Epilessia e DSA l'Indice di Memoria di Lavoro risulta significativamente più basso dagli altri Indici e rispetto alle altre popolazioni ( $p < .05$ ).

Il deficit della memoria di lavoro può rappresentare un rischio per gli apprendimenti: risulta quindi utile abilitare tale tipo di memoria nei pazienti con Epilessia per ridurre il rischio di DSA.

**Bibliografia**

1. Berg A.T. Global Cognitive Function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008. 49 (4): 608-614
2. De Clercq-Quaegebeur M. Neuropsychological Profile on the WISC-IV of French Children With Dyslexia. *Journal of Learning Disabilities* 2010. XX(X) 1-12
3. Fastenau P.S. Neuropsychological status at seizure onset in children. Risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009. 18: 526-534
4. Jones J.E. Cognition, academic achievement, language and psychopathology in pediatric chronic epilepsy: short term outcomes. *Epilepsy behav* 2010. 18 (3): 211-217



## **Valutazione di ADHD in un gruppo di bambini e adolescenti con epilessia**

*F. Furia<sup>1</sup>, M. Silvestri<sup>2</sup>, F. Cervi<sup>2</sup>, K. Turner<sup>1</sup>, B. Cavirani<sup>2</sup>, M. Savini<sup>1</sup>, A. Mingareli<sup>1</sup>, F. La Briola<sup>1</sup>, A. Vignoli<sup>1,2</sup>, M.P. Canevini<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Epilessia e Medicina del Sonno, Ospedale San Paolo di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo*

<sup>2</sup>*Univeristà degli Studi di Milano*

Scopo di questo studio è valutare la prevalenza di ADHD in un gruppo di bambini e adolescenti con epilessia ed identificare possibili fattori di rischio clinici o demografici.

Sono stati arruolati 55 pazienti (58% M), con range di età 6-17 anni (età media 11.4 +/- 3.4), con diagnosi di epilessia, in assenza di disabilità intellettiva (QIT>70). Abbiamo analizzato retrospettivamente le informazioni cliniche relative all'epilessia e alle caratteristiche EEG e screenato i sintomi ADHD con questionari (CBCL, CPRS-R e CTSS-R, SNAP-IV). I pazienti a rischio per sviluppo di ADHD sono stati sottoposti ad una batteria clinica e neuropsicologica.

La prevalenza dell'ADHD nella nostra coorte di pazienti è risultata il 25.5% (57.1% maschi e 42.9% femmine). I sottotipi di ADHD sono: 71.4% ADHD-Combined (C) e 28.6% ADHD-Inattentive (I). L'età media alla diagnosi di ADHD è 9.21 +/- 2.15 anni.

Il più commune tipo di epilessia è l'epilessia generalizzata idiopatica (IGE) (52.7%), seguito da epilessia focale self-limited (SLFE) (21.8%). Il 56.4% dei pazienti assume una monoterapia antiepilettica (soprattutto valproato) e il 9.1% una politerapia.

La prevalenza di ADHD nel nostro gruppo di bambini e adolescenti con epilessia è elevata (25.5%) e si distribuisce equamente in entrambi i sessi, a differenza dei bambini non affetti da epilessia in cui si osserva una predominanza maschile. SLFE è risultata associata al sottotipo ADHD-C; mentre il sottotipo ADHD-I è più comunemente osservato in IGE.

I risultati del nostro studio dimostrano che uno screening per ADHD è raccomandato nei bambini con epilessia.

### *Bibliografia*

- Vidaurre J and Twanow JDE. AttentionDeficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. Semin Pediatr Neurol 24:282-291, 2017*
- Caplan R. ADHD in Pediatric Epilepsy: Fact or Fiction? Epilepsy Currents, Vol.17, No.2 (March/April) 2017 pp.93-95*



## *Encefalopatia epilettica ad esordio precoce associata a nuove mutazioni in eterozigosi del gene SLC25A22: descrizione di un caso clinico*

T. Giacomini<sup>1</sup>, I. Meola<sup>1</sup>, L. Pisciotta<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, F. Zara<sup>2</sup>, M Severino<sup>3</sup>, M.M. Mancardi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Child Neuropsychiatry Unit, Istituto Giannina Gaslini, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal and Children's Sciences, University of Genoa, Genova

<sup>2</sup>Laboratory of Neurogenetics and Neuroscience, Istituto Giannina Gaslini, Genova

<sup>3</sup>Neuroradiology Unit, Istituto Giannina Gaslini, Genova

<sup>4</sup>Child Neuropsychiatry Unit, Epilepsy Centre, Head Neck Neuroscience Department, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Mutazioni del trasportatore mitocondriale del glutammato SLC25A22 sono state descritte in casi familiari e sporadici di encefalopatie epilettiche ad esordio precoce (EOEE). 1,2,3 Le mutazioni del gene SLC25A22 causano il malfunzionamento del trasporto e del metabolismo del glutammato con conseguente ipereccitabilità neuronale e neurodegenerazione risultante in gravi disturbi del neurosviluppo. 1,4

In questo report descriviamo una paziente con due nuove mutazioni eterozigoti composte del gene SLC25A22. Le caratteristiche cliniche, EEG e neuroradiologiche sono state messe a confronto con i casi precedentemente descritti in letteratura.

La paziente è una bambina di 18 mesi figlia di genitori sani non consanguinei, ha esordito a 2 mesi con crisi focali a grappolo con clonie a carico dell'emilato sinistro seguite dopo poche settimane da crisi toniche e generalizzate, arresto dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, scarso accrescimento e riscontro di circonferenza cranica al 3° centile.

Mutazioni del gene SLC25A22 devono essere ipotizzate nei pazienti che si presentino con encefalopatia epilettica ad esordio precoce, circonferenza cranica al di sotto del 5° percentile e grave ritardo psicomotorio.

### *Bibliografia*

1. Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, Fiermonte G, Encha-Razavi F, Palmieri L, Palmieri F, Ben-Neriah Z, Kadhom N, Vekemans M, Attie-Bitach T, Munnich A, Rustin P, Colleaux L. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76(2):334-9

2. Poduri A, Heinzen EL, Chitsazzadeh V, Lasorsa FM, Elhosary PC, LaCoursiere CM, Martin E, Yuskaitis CJ, Hill RS, Atabay KD, Barry B, Partlow JN, Bashiri FA, Zeidan RM, Elmalik SA, Kabiraj MM, Kothare S, Stödberg T, McTague A, Kurian MA, Scheffer IE, Barkovich AJ, Palmieri F, Salih MA, Walsh CA. SLC25A22 is a novel gene for migrating partial seizures in infancy. *Ann Neurol.* 2013 Dec;74(6):873-82

3. Cohen R, Basel-Vanagaite L, Goldberg-Stern H, Halevy A, Shuper A, Feingold-Zadok M, Behar DM, Straussberg R. Two siblings with early infantile myoclonic encephalopathy due to mutation in the gene encoding mitochondrial glutamate/H<sup>+</sup> symporter SLC25A22. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):801-5.

4. Reid ES, Williams H, Anderson G, Benatti M, Chong K, James C, Ocaña L; GOSgene, Hemingway C, Little D, Brown R, Parker A, Holden S, Footitt E, Rahman S, Gissen P, Mills PB, Clayton PT. Mutations in SLC25A22: hyperprolinaemia, vacuolated fibroblasts and presentation with developmental delay. *J Inher Metab Dis.* 2017 May;40(3):385-394



## ***Variabilità clinica dei polimorfismi dell'SCN1A: contributo clinico***

*G. Iapadre<sup>1</sup>, L. Zagaroli<sup>1</sup>, A. Onofri<sup>2</sup>, C. Gammella<sup>2</sup>, M. Mazzilli<sup>2</sup>, A. Verrotti<sup>1</sup>, E. Tozzi<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*UO Pediatria, Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila*

<sup>2</sup>*UO Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila*

Mutazioni a carico del gene SCN1A sono associate a diverse sindromi epilettiche, che vanno da fenotipi “mild”, come l'epilessia genetica con convulsioni febbrili (GEFS+) alla più grave sindrome di Dravet, encefalopatia epilettica ad esordio infantile. Correlazioni genotipo-fenotipo sono valide su vasta scala, ma non per il singolo individuo, data l'ampia variabilità fenotipica di una data mutazione all'interno della stessa famiglia. Scopo di questo studio è contribuire, attraverso la descrizione di un caso clinico, alla difficile correlazione genotipo-fenotipo nell'ambito di tale canalopatia.

La storia epilettica del paziente, attualmente di anni 14, è esordita all'età di 11 mesi con convulsioni febbrili ed è stata caratterizzata da spiccato polimorfismo delle crisi (focali, tonico-cloniche generalizzate, emicloniche, miocloniche, assenze atipiche, manifestazioni autonome) ed eterogeneità del quadro EEG (scariche PO o PPO diffuse o multifocali, fotosensibilità) con note di farmacoresistenza. M. ha inoltre presentato progressivo decadimento cognitivo fino all'attuale disabilità intellettiva di grado moderato. Tra le indagini genetiche, ricerca della mutazione del gene SCN1A.

L'analisi molecolare del gene SCN1A ha evidenziato la presenza di una mutazione missense in eterozigosi: sostituzione del nucleotide A col nucleotide G nella porzione codificante in posizione 4633 nell'esone 25 del gene SCN1A (c.4633A>G). Nel SCN1A variant database questa mutazione è correlata al fenotipo Dravet.

L'incompleta sovrapposizione del quadro clinico del paziente al fenotipo classico della Dravet conferma l'ampia variabilità fenotipica delle mutazioni SCN1A e pone le basi per una riflessione sui meccanismi che la determinano (dal background genetico a possibili meccanismi di compensazione genica).

### ***Bibliografia***

*1. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome—from epileptic encephalopathy to channelopathy. Epilepsia. 2014;55(7):979-84.*

*2. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, et al. Genotype-phenotype associations in SCN1A related epilepsies. Neurology. 2011;76:594-600.*

*3. Meng H et al. The SCN1A mutation database: updating information and analysis of the relationships among genotype, functional alteration, and phenotype. Hum Mutat. 2015;36(6):573-80.*



## *Infezione da morbillo nel primo mese di vita ed encefalopatia a nove mesi: esordio precocissimo di panencefalite subacuta sclerosante?*

S. Masnada<sup>1,2</sup>, A. Spano<sup>2,3</sup>, B. Bianchimano<sup>2,3</sup>, V. Morabito<sup>2,3</sup>, R. Lavatelli<sup>2,3</sup>, H. Gatti<sup>3,4</sup>, V. Fabiano<sup>3,4</sup>, D. Dilillo<sup>2</sup>, G. V. Zuccotti<sup>3,4</sup>, P. Veggiotti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso, Università di Pavia

<sup>2</sup>Dipartimento di neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

<sup>3</sup>Università degli Studi di Milano, Milano

<sup>4</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Milano

La Panencefalite subacuta sclerosante rappresenta una rara complicanza dell'infezione da virus del morbillo. Classicamente descritta come conseguenza tardiva dell'infezione contratta nell'infanzia (6-15 anni dall'infezione primaria), ancora più rara la presentazione nei primissimi anni di vita, 111 e 18 mesi<sup>2</sup>.

Descriviamo il caso di una paziente giunta alla nostra attenzione per un quadro di regressione dello sviluppo psicomotorio ed episodi di brusca caduta del capo.

Nata a 38 settimane da parto eutocico, riscontro di infezione materna da CMV databile dalle 36 (in 6<sup>a</sup> giornata positività sulle urine della paziente). Familiarità per epilessia. All'età di 9 mesi notati bruschi episodi di caduta del capo con frequenza progressivamente ingravescente. Dopo due settimane insorgenza di regressione dello sviluppo psicomotorio con perdita del controllo del tronco, dei passaggi posturali, della lallazione e dei gesti comunicativi convenzionali associata ad una frequenza pluriquotidiana di bruschi cedimenti del capo e movimenti ipercinetici agli arti superiori. In considerazione del dato elettroencefalografico di quadro ipsaritmico e registrazione elettroclinica di spasmi viene eseguito un primo inquadramento diagnostico terapeutico come per Sindrome di West. All'imaging minimo ritardo di mielinizzazione. In seguito a rivalutazione anamnestica riferita infezione da morbillo della paziente ad un mese di vita con positività IgM ed IgG anti-morbillo, trasmessa dalla madre. Viene eseguita rachicentesi con riscontro di sintesi intratecale di anticorpi IgG anti-morbillo.

Si discuteranno le possibili diagnosi eziologiche del quadro clinico della paziente, i dati di imaging, il tracciato elettroencefalografico ed i possibili approcci terapeutici alla luce della positività liquorale degli anticorpi antimorbillo.

### *Bibliografia*

1. Saurabh K1, Gupta R, Khare S, Sharma S. Atypical subacute sclerosing panencephalitis with short onset latency. *Indian Pediatr.* 2013 Feb;50(2):244-5.

2. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L et al. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002 Aug;161(8):438-41. Epub 2002 Jun 29.



## ***Assenze Tipiche e Hyperventilation Induced High Amplitude Rhythmic Slowing with Altered Awareness: Review e Update della casistica***

*S. Mattozzi<sup>1</sup>, C. Cerminara<sup>2</sup>, A. Coniglio<sup>2</sup>, R. Denis<sup>2</sup>, D.M. Simula<sup>1</sup>, S. Muzzu<sup>1</sup>, G.L. Pruneddu<sup>1</sup>, S. Dell'Avvento<sup>1</sup>, M. Fadda<sup>1</sup>, G.M. Luzzu<sup>1</sup>, S. Sotgiu<sup>1</sup>, S. Casellato<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>UOC di Neuropsichiatria Infantile (NPI), Centro per la Diagnosi e la Cura Dell'Epilessia dell'Età Evolutiva Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Sassari*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurologia Pediatrica, Università di Tor Vergata, Roma*

Le TAs consistono in una brusca e improvvisa rottura del contatto con frequenza pluriquotidiana, con EEG caratterizzato da sequenze generalizzate di PO, 3 Hz, evocabili mediante HPN, caratteristiche della CAE e della JAE.

La HIHARS è caratterizzata da attività lenta ritmica di grande ampiezza, indotta dalla HPN, associata a automatismi, semplici e/o complessi, talvolta con compromissione della coscienza fino alla rottura del contatto (with Altered Awareness: HIHARSAA). Rappresenta la risposta estrema para-fisiologica durante la HPN e si esprime elettricamente con onde lente, 2,5–5 Hz, 100–900 microV, ipersincrone e generalizzate.

Descriviamo il fenomeno in soggetti in età evolutiva, affetti da Epilessia.

Descriviamo 5 pazienti seguiti per CAE, responders agli AEDs, che presentano una HIHARSAA: 4 durante la fase di cura, e dopo il controllo delle TAs con AEDs, e 1 post guarigione dalla CAE.

Descriviamo le caratteristiche elettrocliniche delle due manifestazioni documentate con Video-EEG critico, durante il quale è stato eseguito un Test di Denominazione di Parole per verificare e documentare la rottura del contatto.

Confermiamo la HPN come trigger nelle due manifestazioni, così la similarità del sintomo principale (Altered Awareness).

Rileviamo una dissociazione temporale della manifestazione dei due fenomeni.

Introduciamo l'acronimo HIHARSAA per meglio definire la HIHARS with Altered Awareness.

Ipotizziamo che il network responsabile delle TAs sia lo stesso implicato nella HIHARSAA. Ipotizziamo che siano coinvolti differenti canali ionici e che possano agire sullo stesso network, in età e con modalità diverse.

È importante evitare il rischio di misdiagnosi.

### *Bibliografia*

- 1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58:512.*
- 2. Lu Y, Yi L, Liu D, Li J, Sun L, Zhang Z. Alkalosis leads to the over-activity of cortical principal neurons. *Neurosci Lett.* 2012 Sep 13;525(2):117-22*
- 3. Schuchmann S, Vanhatalo S, Kaila K. Neurobiological and physiological mechanisms of fever-related epileptiform syndromes. *Brain Dev.* 2009 May; 31(5):378-82.*
- 4. Lum LM, Connolly MB, Farrell K, Wong PK. Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing with altered awareness: a video-EEG comparison with absence seizures. *Epilepsia.* 2002 Nov;43(11):1372-8.*
- 5. K.A. Salvati, M.P. Beenhakker, Out of thin air: hyperventilation-triggered seizures, *BrainResearch* (2017)*



***HIHARS: analisi retrospettiva di un campione di 17 pazienti in età pediatrica***

*S. Muzzu, G.L. Pruneddu, S. Mattozzi, S. Dell'Avvento, G.M. Luzzu, M. Fadda, S. Sotgiu, S. Casellato, D.M. Simula*

*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Sassari, Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva*

L'HIHARS (Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing), è un fenomeno non epilettico indotto dall'iperpnea (HPN), associato talvolta a restringimento della coscienza e automatismi; si può manifestare in soggetti in età evolutiva non necessariamente affetti da Epilessia<sup>1,2</sup>

Abbiamo effettuato l'analisi retrospettiva dei tracciati video-EEG eseguiti tra il 2015 e Marzo 2018 in un campione di 17 pazienti afferiti presso il nostro Centro [5 con diagnosi di Epilessia Assenze dell'Infanzia (CAE), 5 con Epilessia Benigna con Punta Centro-Temporali (BECTS), 4 con Epilessia con parossismi occipitali a esordio precoce e 3 senza diagnosi di Epilessia], i quali hanno presentato in almeno un'occasione HIHARS indotta dalla HPN.

L'HIHARS si è presentato in associazione con la compromissione della coscienza in tutti i gruppi esaminati.

Abbiamo rilevato una dissociazione temporale tra le crisi di assenza della CAE e il fenomeno HIHARS nella maggior parte dei soggetti (in 4 pazienti su 5), mentre negli altri pazienti l'HIHARS poteva manifestarsi più spesso nel corso della fase attiva dell'Epilessia, o anche come fenomeno isolato.

Le caratteristiche elettrocliniche e la sensibilità all'HPN potrebbero supportare l'ipotesi che un medesimo network sia coinvolto nella CAE e nell'HIHARS, dando generalmente luogo ai due fenomeni in epoche diverse negli stessi individui.

L'HIHARS sembra assumere un andamento diverso nei soggetti con Epilessie Focali, potendosi, rispetto ai soggetti con CAE, associare più spesso alla presenza della patologia di base in fase attiva e/o alla presenza dei parossismi elettrici caratteristici.

***Bibliografia***

*1. Epstein M.A., Duchowny M., Jayakar P., Resnick T.J., Alvarez L.A., Altered responsiveness during hyperventilation-induced EEG slowing: a non epileptic phenomenon in normal children, Epilepsia, 35(6): 1204-1207, 1994*

*2. Barker, Ng J, Rittney CD, Kandler RH, Mordekar SR. Outcome of children with hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slow activity with altered awareness, Dev Med Child Neurol. 2012 Nov;54(11):1001-5. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04337.x. Epub 2012 Jun 19.*



***Emiatrofia corticale destra in bambina di 6 anni con epilessia e deficit neurologico sinistro insorto acutamente***

*A. Orsini, M.G. Esposito, D. Perna, E. Spada, B. Masini, D.G. Peroni, G.I. Baroncelli, A. Bonuccelli*

*Sezione di Neurologia Pediatrica, U.U.O.O. Pediatria Universitaria, A.O.U. Pisana, Pisa*

Descriviamo il caso di una bambina di 6 anni e 5 mesi venuta alla nostra osservazione in seguito ad un primo episodio critico focale in corso di febbre, in anamnesi non familiarità per epilessia ed una normale acquisizione delle tappe dello sviluppo psico-motorio. Alla RM encefalo si apprezzava un quadro di encefalite cronica focale, compatibile in prima ipotesi con sindrome di Rasmussen. A distanza di circa 20 giorni la bambina presentava un nuovo episodio critico focale in apressia, dopo cui residuava deficit neurologico emilato sinistro con lieve emiplegia e deficit dei nervi cranici. La bambina veniva posta in terapia con carbamazepina. Venivano avviate indagini per patologie infettive, mitocondriali, ischemiche e autoimmunitarie e programmato controllo follow-up con RM encefalo a 3 tesla con studio spettroscopico e di diffusione. Risultava inoltre una positività su sangue al virus Zika, ancora da chiarire.

La clinica, l'EEG e l'imaging soddisfano i criteri diagnostici stabiliti da unconsensus Europeo del 2005 per Sindrome di Rasmussen. L'encefalite di Rasmussen è una rara affezione del SNC, su base infiammatoria e verosimilmente autoimmunitaria, che interessa prevalentemente il bambino e solo occasionalmente l'adolescente e l'adulto. È una condizione caratterizzata da epilessia focale farmacoresistente, deterioramento neurologico progressivo e atrofia corticale monolaterale progressiva. La terapia antiepilettica mira da un lato al controllo delle crisi convulsive; il trattamento immunosoppressivo rimane l'unica terapia eziologica insieme all'emisferectomia che a tutt'oggi rappresenta il più efficace per il controllo delle crisi, al costo di deficit neurologici permanenti.

***Bibliografia***

*1. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. Varadkar S1, Bien CG2, Kruse CA3, Jensen FE4, Bauer J5, Pardo CA6, Vincent A7, Mathern GW8, Cross JH9. Lancet Neurol. 2014 Feb;13(2):195-205. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70260-6*



***Encefalopatia epilettica con punta onda continua durante il sonno: caratterizzazione clinica, neurofisiologica, neuropsicologica e genetica di una casistica di 71 pazienti***

*L. Pasca<sup>1,2</sup>, V. De Giorgis<sup>1,2</sup>, C. Varesio<sup>1,2</sup>, S. Masnada<sup>1,2</sup>, M. Zanaboni<sup>1</sup>, G. Papalia<sup>1,2</sup>, P. Veggiotti<sup>3,4</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS "C. Mondino" National Neurological Institute, Pavia*

*<sup>2</sup>Brain and Behavior Department, University of Pavia, Pavia, Italy*

*<sup>3</sup>Department of Child Neurology, Children Hospital V. Buzzi, Milan*

*<sup>4</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences, L. Sacco- University of Milan*

Il pattern elettroencefalografico di punta -onda continua durante il sonno (CSWS) è caratterizzato dalla presenza di punta-onda diffusa, bilaterale, unilaterale o focale durante il sonno profondo o non-REM. Il quadro clinico associato prevede crisi epilettiche con diversa semeiologia, farmacoresistenza, regressione cognitiva e disturbi comportamentali.

Questo studio retrospettivo è stato ideato per descrivere l'evoluzione clinica e la possibile presenza di fattori predittivi dell'outcome cognitivo e clinico.

71 pazienti con sindrome CSWS sono stati inclusi nello studio. Di seguito i criteri di inclusione: presenza di epilessia focale o crisi generalizzate con scariche epilettiformi focali; deterioramento cognitivo; scariche punta-onda diffusa durante il sonno con interessamento >50% del sonno non-REM.

Verranno descritti i dati elettroencefalografici, epilettologici, neuropsicologici e terapeutici dei pazienti. E' stato eseguito whole exome sequencing dei pazienti con quadro idiopatico omogeneo. Fra i risultati più significativi:

- i pazienti con un disturbo del sonno prima dell'insorgenza di un quadro elettroencefalografico di CSWS, risultano caratterizzati da outcome cognitivo peggiore ( $p < 0.05$ ), e da una più evidente farmacoresistenza ( $p < 0.05$ );
- un peggioramento motorio è stato presente all'esordio nel 16% dei casi, con andamento maggiormente negativo a seguito dell'introduzione di più farmaci.
- il disturbo del linguaggio non è risultato legato alla preesistenza di un ritardo cognitivo, all'eziologia, alla presenza di una lesione alla RMN encefalo o alla frequenza delle crisi.

Per meglio comprendere l'evoluzione clinica dei pazienti con CSWS è opportuno monitorare il profilo neuropsicologico con test individualizzati, prevedere l'utilizzo di functional neuroimaging, al fine di considerare tali dati unitamente ai risultati elettroencefalografici per un miglior inquadramento neurofisiologico e possibilmente genetico.



## ***Ruolo di anakinra nella FIRES (Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome)***

C. Peruzzi<sup>1</sup>, A. Papa<sup>1</sup>, R. Pomella<sup>1</sup>, G. Innocenzi<sup>2</sup>, S. Parlamento<sup>2</sup>, M. Donis<sup>2</sup>, M.R. Gallina<sup>3</sup>, F. Ferrero<sup>3</sup>, M. Viri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.S.D. Neuropsichiatria Infantile - A.O.U. Maggiore della Carità Novara

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica - A.O.U. Maggiore della Carità Novara

<sup>3</sup>Terapia Intensiva Pediatrica - A.O.U. Maggiore della Carità Novara

L'encefalopatia epilettica refrattaria indotta dalla febbre (FIRES) è un'encefalopatia epilettica acuta che comporta uno stato epilettico superrefrattario, in soggetti sani, in concomitanza ad uno stato febbrile (1). Obiettivo: ruolo dell'utilizzo di anakinra nel trattamento di un caso di FIRES.

Riportiamo il caso di una bambina di 5 anni, in buona salute, con crisi focali complesse e motorie subentranti, esordite dopo due giorni di febbre e dolore addominale. Gli esami neuroradiologici all'esordio sono risultati nella norma. La rachicentesi ha mostrato lieve pleiocitosi. Ulteriori accertamenti diagnostici hanno permesso di escludere cause infettive, metaboliche, genetiche e autoimmunitarie. L'EEG evidenziava un'attività parossistica continua, con crisi elettriche subentranti, ad esordio prevalentemente frontotemporale di destra. Sono state utilizzate multiple terapie: midazolam, fenobarbitale, dintoina, levetiracetam, valproato, lacosamide, tiopentone, ketamina, topiramato, cortisone, immunoglobuline, dieta ketogena, vigabatrin, anakinra. Anakinra è una forma ricombinante dell'IL-1Ra, utilizzata raramente nel trattamento della FIRES (2, 3).

Dopo 3 settimane dall'esordio dello stato epilettico è stata intrapresa terapia con anakinra. Dopo 3 settimane di terapie con anakinra (10 mg/kg/die), in associazione a fenobarbitale ad alte dosi e vigabatrin, si è osservata progressiva riduzione delle crisi elettriche ed elettrocliniche e dell'attività parossistica. Lo stato epilettico prolungato ha causato grave deterioramento cognitivo associato a severo disturbo del movimento e del tono muscolare.

Il caso presentato sottolinea il potenziale ruolo di Anakinra nella terapia di questa rara encefalopatia epilettica. La raccolta di una casistica multicentrica potrà consentire di definire meglio l'efficacia di una precoce terapia antiepilettica non convenzionale.

### ***Bibliografia***

1. Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 Feb;48(1):5-18.
2. Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, LaFrance-Corey RG, Ho ML, Muskardin TW, Wirrell EC, Howe CL, Payne ET. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol*. 2016 Dec;80(6):939-945.
3. Harumi J. Intractable Epilepsy (IE) and Responses to Anakinra, a Human Recombinant IL-1 Receptor Agonist (IL-1ra): Case Reports. *Jyonouchi and Geng, J Clin Cell Immunol* 2016, 7:5.



## ***Deficit neuropsicologici in bambini con epilessia idiopatica: causa o conseguenza?***

*F. Pinto, C. Lucentini, M. Sole, M.S. Vari, I. Lagorio, P. Striano*

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

Delineare il profilo neuropsicologico di bambini con epilessia idiopatica e di determinarne una possibile correlazione con il tipo di epilessia, la durata della malattia e la terapia antiepilettica.

Pazienti consecutivamente diagnosticati con epilessia generalizzata o focale idiopatica dal Luglio 2017 a Marzo 2018 e sottoposti a WISC IV.

Sono stati valutati 28 bambini con epilessia focale (21) e generalizzata (7) di età compresa tra i 6 e i 13 anni, con età media di esordio pari a 6 anni e 4 mesi. 19 eseguivano (15 mono e 4 poli) terapia antiepilettica. L'item 'Memoria di cifre' e l'item 'Cifrario' sono risultati deficitari ( $\leq 8$ ) in 14 (50%) e 12 (43%) pazienti. L'item 'Somiglianze' è risultato superiore alla norma ( $\geq 12$ ) in 14 (50%) pazienti.

Il profilo neuropsicologico dei nostri pazienti mostra un deficit della memoria di lavoro uditiva e visiva in circa il 50% dei casi. Viceversa, emerge un punto di forza nel ragionamento per categorie e mediante supporto di immagine. Da notare, inoltre, che non emergono significativi deficit del linguaggio nella nostra coorte. Inoltre, i deficit neuropsicologici dei nostri pazienti non correlano col tipo o la durata dell'epilessia né con la terapia antiepilettica, supportando l'idea che il profilo neuropsicologico delle epilessie idiopatiche dell'infanzia sia indipendente dalle caratteristiche cliniche e dalla storia naturale della malattia stessa.

### *Bibliografia*

*1. Hermann BP et al "Cognitive phenotypes in childhood idiopathic epilepsies". *Epilepsy & Behavior* May 2016*



## ***CNTN2 gene: probabile causa di Encefalopatia Epilettica fenotipo Lennox-Gastaut like***

*A. Prato, A. Scuderi, M. Garufi, E. Pironti, F. Cucinotta, E. Lo Re, N. Calabrò, M. Spanò, D.L. Sgro, A. Gagliano*

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

Vari meccanismi sottendono la patogenesi delle encefalopatie epilettiche: neuroinfiammazione/alterazione dello stato immune con partecipazione diretta-indiretta di vari geni.

Il gene CNTN2 codifica per la proteina Contactina 2, che ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale, agendo sui canali K<sup>+</sup> voltaggio-dipendenti. Mutazioni a carico di questo gene rientrano nella patogenesi di malattie neurodegenerative.

Descriviamo il caso di un ragazzo di 17 aa, con diagnosi di Encefalopatia Epilettica fenotipo Lennox-Gastaut –Like, mutazione missense de novo all' exome-sequencing: CNTN2: NM\_005076.3 c.1810G>A p.Val604Ile.

La sintomatologia epilettica del paziente esordisce a 2aa, con crisi atonico-astatiche in veglia seguite da crisi generalizzate in sonno e assenze atipiche in veglia; l'EEG mostra pattern generalized paroxysmal fast activity. Diagnosi: Lennox-Gastaut like. Dal 2006 stati di male elettrici in sonno trattati con BDZ e Hydrocortisone. Dal 2009 ad oggi 4 episodi di stati epilettici, preceduti da infezioni delle alte vie aeree, di cui due Stati Epilettici Refrattari risoltisi con Tiopentale e ACTH, due Super Refrattari regrediti dopo Metilprednisone e ciclo di IgG ev. Eseguite indagini metaboliche, genetiche ed autoimmuni nella norma, eccetto exome sequencing: mutazione de novo gene Contactina 2; RMN encefalo: progressiva atrofia corticale; PL: negativa per ricerca di anticorpi anticervello, modico danno alla barriera ematoencefalica.

In atto il paziente effettua cicli di IgG ev con AED (VPA+Pb+Lacosamide+CLB) con riduzione della sintomatologia critica e miglioramento del pattern comportamentale.

Tale mutazione de novo di CNTN2 potrebbe implicare un coinvolgimento del gene in un fenotipo epilettico LG-like diverso da quelli sinora descritti in letteratura, con rivalutazione dell'approccio terapeutico.

### ***Bibliografia***

- 1. Autosomal recessive cortical myoclonic tremor and epilepsy: association with a mutation in the potassium channel associated gene CNTN2. Stogmann E(1), Reinthaler E, Eltawil S, El Etribi MA, Hemed M, El Nahhas N, Gaber AM, Fouad A*
- 2. The function of contactin-2/TAG-1 in oligodendrocytes in health and demyelinating pathology. Lida Zoupi Maria Savvakì, Katerina Kalemaki, Ilias Kalafatakis. Kyriaki Sidiropoulou2, Domna Karagogeos1.*
- 3. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Sarosh R. Irani, Sian Alexander, Patrick Waters, Kleopas A. Kleopa, Philippa Pettingill, Luigi Zuliani, Elinor Peles, Camilla Buckley, Bethan Lang and Angela Vincent*



## *Sindrome di West ad eziologia sconosciuta: outcome in età scolare*

*M. Quintiliani, E. Brasola, D. Chieffo, D. Ricci, F. Guzzetta, D.I. Battaglia*

*Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Gemelli di Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore*

Valutare l'outcome a lungo termine di pazienti con sindrome di West ad eziologia sconosciuta.

Abbiamo raccolto un campione di 13 pazienti con sindrome di West ad eziologia sconosciuta, afferenti alla unità operativa di diagnosi e cura delle epilessie farmaco-resistenti del Policlinico A.Gemelli di Roma. I bambini erano stati precedentemente arruolati in studi prospettici sull'outcome epilettico e dello sviluppo psicomotorio, dall'insorgenza degli spasmi fino ai 2 anni di vita. Il campione è costituito da 8 maschi e 5 femmine, di età compresa tra 6 e 18 anni (media 11,5, deviazione standard 4). Abbiamo valutato l'andamento dell'epilessia eseguendo EEG di veglia e sonno e analizzando le caratteristiche e la frequenza delle crisi epilettiche. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica comprendente funzioni cognitive, comportamentali, neurovisive e motorie, memoria di lavoro, linguaggio e funzioni esecutive.

8/13 sono liberi da crisi (65,5%) tra loro 2 presentano anomalie parossistiche all'EEG. Dei 5 pazienti che hanno ancora l'epilessia, 3 presentano sindrome di Lennox-Gastaut, 2 hanno un'epilessia focale. Solo 9 pazienti sono stati valutabili con test cognitivi. Tra questi, 3 hanno una lieve disabilità cognitiva, uno presenta un livello cognitivo ai limiti inferiori della norma. 4/13 hanno problemi comportamentali, in particolare ADHD, il disturbo oppositivo provocatorio, i tratti di chiusura

Nonostante il completo recupero osservato in 5/13 bambini, i risultati dello studio evidenziano un outcome cognitivo più severo di quello epilettico. Inoltre, i disturbi comportamentali sono risultati correlabili alle problematiche cognitive. Possiamo ipotizzare che questa tendenza, data l'origine sconosciuta della sindrome di West di questi pazienti, sia dovuta a cause genetiche che potrebbero aver influenzato il neurosviluppo (developmental and epileptic encephalopathy - ILAE, 2017).

### *Bibliografia*

- 1. Guzzetta F., et al. Neurodevelopmental evolution of West Syndrome: a 2-year prospective study. Paediatr Neurol 2008*
- 2. Guzzetta F., et al. Development of visual attention in West Syndrome. Epilepsia 2002*



## ***Fenotipo elettroclinico in una casistica di pazienti pediatrici con sindrome di Pallister-Killian (PKS)***

*E. Ricci, V. Gentile, E. Franzoni, S. Ubertiello, S. Bonetti, D.M. Cordelli*

*U.O. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna*

La sindrome di Pallister-Killian (PKS) è causata da tetrasomia in mosaico del braccio corto del cromosoma 12. La compromissione neurologica è sempre presente e rappresenta la parte maggiormente invalidante di questa condizione. Dal punto di vista epilettologico, i dati più significativi appartengono ad un lavoro multicentrico italiano, con fotosensibilità descritta in 2/13 pazienti. L'obiettivo del nostro studio è proseguire una miglior definizione del fenotipo elettroclinico in pazienti pediatrici con PKS.

Studio prospettico condotto presso l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Universitario S. Orsola-Malpighi a partire da Novembre 2017 in collaborazione con associazione PKS kids. Raccolta dati anamnestici ed esecuzione polisonnografia (o monitoraggio video-EEG prolungato) con SLI e cambio luminosità ambientale (P2 completa con SI 10-20; con aggiunta di parametri poligrafici: pneumogramma, elettroculogramma, elettromiogramma). Reclutati ad oggi 7 pazienti (range età: 8 mesi-10 aa 3 mesi). Età di esordio dell'epilessia (range 11 mesi-8 anni e 6 mesi; mediana 12 mesi). Tra di essi 4 pazienti presentano epilessia: 3/4 mioclonica con fotosensibilità alle basse frequenze di stimolazione luminosa o con cambi di luminosità dell'ambiente, 1/4 focale con crisi ipniche.

In letteratura i dati inerenti al fenotipo elettroclinico nella sindrome di Pallister-Killian sono ancora poco numerosi e non risultano ad oggi univoci. I nostri risultati, seppur preliminari, mostrano la ricorrenza di un fenotipo elettroclinico caratterizzato da mioclonie riflesse a bassi stimoli di frequenza di stimolazione luminosa in particolare nei casi con epilessia ad esordio precoce. Maggiori dati sono necessari. Proposta di studio multicentrico.

### ***Bibliografia***

- 1. Giordano L, Viri M et al. Seizures and EEG patterns in Pallister-Killian syndrome: 13 New Italian patients. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Nov;16(6):636-41*
- 2. Candee MS, Carey JC et al Seizure characteristics in Pallister-Killian syndrome. Am J Med Genet 2012 Part A 9999:1-7.*
- 3. Cerminara C, Compagnone E et al Late-onset epileptic spasms in children with Pallister-Killian syndrome: a report of two new cases and review of the electroclinical aspects. J Child Neurol. 2010 Feb;25(2):238-45*



## *Pattern EEG multiforme in un soggetto in età pediatrica con epilessia*

*L. Rocchitelli<sup>1</sup>, F. Drago<sup>1</sup>, E. Correnti<sup>1</sup>, L.M. Messina<sup>1</sup>, D. Buffa<sup>2</sup>, G. La Franca<sup>2</sup>, F. Consolo<sup>2</sup>, A. Calò<sup>2</sup>, G. Alessandra<sup>2</sup>, F. Vanadia<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo*

*<sup>2</sup>ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neuropsichiatria Infantile, Palermo*

Descriviamo il caso clinico di una bambina di 12 anni che presenta crisi tipo pseudoassenze frontali ed un EEG con anomalie sia focali che generalizzate oltre ad un pattern genetico tipo OIRDA. Si pone il dubbio di una corretta diagnosi sindromica, tenendo conto sia della semeiologia critica che dei dati forniti dall'EEG dinamico nelle 24 ore.

Nata a termine da taglio cesareo d'urgenza per sofferenza fetale. Anamnesi familiare negativa per patologie di pertinenza neuropsichiatria. Si ricovera presso la nostra U.O. per la comparsa da circa due mesi di episodi di arresto motorio e deviazione del capo a frequenza pluriquotidiana e della durata di alcuni secondi. Esame neurologico nella norma; tics verbali. Ha eseguito EEG seriati ed Holter EEG, esami ematici e indagine neuroradiologica.

Gli EEG mostrano un focus frontale destro ed uno asincrono frontale sinistro, scariche generalizzate di punte onda, talvolta a partenza dal focus destro, della durata di circa 10 secondi; attività ritmica intermittente sulle derivazioni occipitali bilateralmente (OIRDA). La RMN non mostra alterazioni di segnale in sede parenchimale.

Presentiamo questo caso per un corretto inquadramento sindromico alla luce della più recente classificazione (assenze tipiche VS assenze frontali) tenendo in considerazione i differenti patterns presenti all'EEG, tra cui i lunghi treni di sequenze OIRDA, e il racconto anamnestico della crisi.

### *Bibliografia*

*1. Desai, Jay, et al. "Clinical associations of occipital intermittent rhythmic delta activity." *Journal of child neurology* 27.4 (2012): 503-506.*

*2. Lagae, Lieven, et al. "Frontal absences in children." *European Journal of Paediatric Neurology* 5.6 (2001): 243-251.*

*3. Fisher, Robert 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* 58.4 (2017): 522-530.*



## ***Efficacia e tollerabilità del Perampanel in add-on in epilessie strutturali, genetiche ed a origine sconosciuta: casistica di pazienti in età pediatrica***

*L. Siri<sup>1</sup>, I. Bagnasco<sup>2</sup>, F. Vercellino<sup>1</sup>, M. Cremonte<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SC Neuropsichiatria Infantile ASO Alessandria

<sup>2</sup>Ambulatorio LICE per l'epilessia in età evolutiva- NPI Torino Sud - Ospedale Martini - Asl Città di Torino

Perampanel (PER) è un antagonista selettivo, non competitivo del recettore postsinaptico ionotropo del glutammato (AMPA), approvato originariamente come farmaco in add on nelle epilessie focali con-senza secondaria generalizzazione e recentemente nelle forme primariamente generalizzate. Riportiamo la nostra esperienza "real life" sull'utilizzo di PER, in questo studio prospettico osservazionale in aperto, volto a valutarne l'efficacia e la tollerabilità come terapia in add-on in pazienti < 18 anni affetti da epilessie focali e generalizzate ad eziologia strutturale, genetica e sconosciuta.

I pazienti descritti (18 casi di cui 11 maschi e 7 femmine, range età: 10-17 anni) sono stati valutati mediante EEG veglia/sonno intercritici e critici, neuroimmagini, esami genetici, valutazioni neuro-cognitive e test psicologici.

Le forme strutturali (8) sono sottese a lissencefalia, sclerosi tuberosa, sclerosi ippocampale, esiti di sofferenza pre-perinatale in nato pretermine, esiti di meningo-encefalite tubercolare, schizencefalia ed emimegalencefalia; le forme genetiche (3) sono rappresentate da Sindrome di Dravet (2 casi) e S Noonan . 2 casi epilessie generalizzate idiopatiche, 5 casi epilessie "criptogenetiche" Tutti i casi sono farmacoresistenti.

Efficacia sulla frequenza critica (con riduzione delle crisi >50%) è stata dimostrata in 11 pazienti (un paziente affetto da PCI è rimasto in monoterapia con PER con controllo al 100% delle crisi), in 2 casi scarsa efficacia (riduzione <50% della frequenza critica), in 5 pazienti il farmaco è stato sospeso per mancata efficacia e/o effetti avversi. Maggiore efficacia nelle epilessie strutturali e focali. Efficacia in 1 paziente anche sulla frequenza degli attacchi emicranici. Effetti collaterali più frequenti sonnolenza e turbe del comportamento con aggressività.

Perampanel si è dimostrato efficace in add on nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti focali e generalizzate (primitivamente e secondariamente), con un profilo di safety/tollerabilità accettabile. Gli effetti collaterali più frequentemente riferiti sono sonnolenza e disturbi psichici (osservati prevalentemente in pazienti con disabilità cognitiva medio-grave). I pazienti con forme strutturali e focali appaiono maggiormente responsivi anche se l'esiguità del campione non consente, al momento, una conclusione statisticamente significativa.



## ***Studio della densità ossea mediante ultrasonografia della falange della mano in una coorte di pazienti pediatriche con epilessia e disabilità motoria***

G. Terrone<sup>1</sup>, P. Bernardo<sup>1</sup>, S. Aiello<sup>1</sup>, V. Gragnaniello<sup>1</sup>, A. Esposito<sup>2</sup>, A. Del Puente<sup>2</sup>, E. Del Giudice<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Translational Medicine, Child Neuropsychiatry, University Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University Federico II, Napoli

I farmaci antiepilettici sono associati ad un rischio maggiore di osteoporosi e fratture. Nella popolazione pediatrica con epilessia e disabilità motoria è difficile distinguere gli effetti della terapia antiepilettica da quelli legati alla sottostante disabilità. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la densità ossea mediante tecnica ecografica in una coorte di pazienti pediatriche con epilessia e disabilità motoria.

Sono stati reclutati 80 soggetti (44 F, 36 M; età: 3-18 anni) con disabilità motoria, classificata mediante Gross Motor Function Classification System Scale (GMFCS livelli I-V). 30/80 soggetti (gruppo A1) presentavano epilessia e lieve disabilità motoria (GMFCS I-II), 18/80 (gruppo A2) sola disabilità motoria lieve, 26/80 (gruppo B1) epilessia e disabilità motoria severa (GMFCS III-V), 6/80 (gruppo B2) sola disabilità motoria severa. La densità ossea, espressa come Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS), era misurata alle falangi della mano non dominante (v.n. Z-score > -2DS). Venivano valutati anche i livelli di 25-OH-vitamina D.

Nei 4 gruppi non vi erano differenze nell'età, sesso e livelli di 25-OH vitamina D. Il gruppo B1 presentava un AD-SoS Z-score medio statisticamente inferiore rispetto al gruppo A2 ( $p < 0.05$ ). L'analisi multivariata per fattori indipendenti mostrava una correlazione significativa fra AD-SoS Z-score e livelli di GMFCS ( $p = 0.004$ ). I valori medi di Z-score diminuivano dello 0.53, all'aumentare della severità del danno motorio.

La densità ossea valutata mediante AD-SoS Z-score correla in maniera statisticamente significativa con la severità del danno motorio valutato mediante GMFCS, ed è indipendente dai livelli di 25-OH-vitamina D.

### ***Bibliografia***

1. Vestergaard P. *Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Health and Growth Potential in Children with Epilepsy. Pediatr Drugs* 2015; 17:141-150.
2. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, Valerio G, Del Puente A, Maghnie M, et al. *Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. Bone* 2006; 39:159-73.
3. Shin YK, Yoon YK, Chung KB, Rhee Y, Cho SR. *Patients with non-ambulatory cerebral palsy have higher sclerostin levels and lower bone mineral density than patients with ambulatory cerebral palsy. Bone* 2017; 103:302-307.



## *Stato di male super-refrattario in corso di encefalite sub-acuta da Morbillo in paziente con ipogammaglobulinemia*

*I. Turrini<sup>1</sup>, M. Quintiliani<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, M.L. Gambardella<sup>1</sup>, R. Battini<sup>1</sup>, O. Genovese<sup>2</sup>, M. Piastra<sup>2</sup>, M. Gessi<sup>3</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Univeristà Cattolica del Sacro Cuore di Milano, Policlinico Agostino Gemelli, Neuropsichiatria Infantile, Roma

<sup>2</sup>Terapia Intensiva Pediatrica, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

<sup>3</sup>Anatomia Patologica, Policlinico Agostino Gemelli, Roma

Descrizione di un caso clinico con stato di male super-refrattario in encefalite sub-acuta da Morbillivirus.

Evoluzione clinica, iter diagnostico (esami biologici, studio video-eeG, neuroimaging) e terapeutico.

In anamnesi remota piastrinopenia (11 anni, trattata con ciclo di steroidi, Rituximab, Ig ev, per sei mesi), due ricoveri per pleuropolmonite (Gennaio, Agosto 2017, 14 anni), rash maculare diffuso, tosse (Giugno 2017), poliartralgie e panipogammaglobulinemia (Settembre 2017, tarttata con Ig ev mensili).

Dicembre 2017: comparsa di cefalea ingravescente e offuscamento del visus fino a cecità. Dal 24/12 crisi focali con mioclonie parcellari al volto pluriquotidiane, che nei giorni assumono andamento subcontinuo, fino a configurare uno stato di male super-refrattario non responsivo ai trattamenti standard e alla sedazione profonda. Dopo circa un mese regressione dello stato di male, in atto stato vegetativo.

All'EEG PO continue emisferiche destre, con diffusione controlaterale; progressivamente comparsa di pattern tipo delta brush, tracciato periodico con alternanza di PO continue, diffuse, ritmiche e depressione dell'a.e.c..

Alle RM encefalo lesioni cortico-sottocorticali occipitali bialterali, progressiva estensione alle regioni parieto-temporali, frontali e cerebellare, necrosi corticale laminare diffusa. Alla biopsia cerebrale positività per Morbillivirus e Parvovirus B19.

L'encefalite subacuta da Morbillo rappresenta una complicanza rara in pazienti immunodepressi. Descriviamo il caso per ricordare di includere nel percorso diagnostico dello stato di male, l'encefalite da Morbillivirus, che nei pazienti immunodepressi può presentarsi anche con negatività anticorpale, PCR negativa su liquor e completamento dell'iter vaccinale. Ribadiamo tuttavia l'importanza di sostenere l'immunità di gregge a protezione in particolare dei pazienti immunocompromessi.

### *Bibliografia*

1. Albertyn C, van der Plas H, Hardie Det al. (2011). Silent casualties from the measles outbreak in South Africa. *SAfrMed J* 101: 313–314, 316–317.

2. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ et al. (1993). Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 16: 654–660.



## ***Episodi notturni di complessa e non univoca interpretazione: descrizione di un caso pediatrico***

*M. Vacchetti<sup>1</sup>, R. D'Alessandro<sup>1</sup>, F. Gaiotti<sup>1</sup>, M. Valerio<sup>1</sup>, F. Torta<sup>1</sup>, R. Vittorini<sup>1</sup>, G. Capizzi<sup>1</sup>, B. Vitiello<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, L. Nobili<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio OIRM, Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, SC Neuropsichiatria Infantile, Torino*

*<sup>2</sup>Centro Chirurgia dell'Epilessia Claudio Munari, Ospedale Niguarda, Milano*

Bambino di 7 anni affetto da disturbo del sonno caratterizzato da persistenza in fase II NREM di numerosi episodi tipo arousal atipici posti in diagnosi differenziale con fenomeni critici esorditi a 18 mesi di vita e caratterizzati da respiro stertoroso, trisma, ipertono generalizzato con AASS flessi e dita a uncino, refrattari a varie terapie farmacologiche antiepilettiche. Comorbita disabilità intellettiva di grado lieve-medio.

Eseguiti approfondimenti diagnostici: RM Encefalo 1,5 e 3 T normali, ipometabolismo temporale sinistro all'indagine PET. Screening metabolico e immunologico, approfondimenti genetici con CGH-Arrays e pannello per encefalopatie epilettiche negativi. Eseguiti numerosi studi video-EEG anche di lunga durata con anomalie intercritiche attivatesi nel corso dell'ultimo anno, multifocali a predominanza anteriore bilaterale e parieto-occipitale destra. In tutti gli EEG sono stati registrati episodi sempre in fase II NREM, sia spontanei che provocati; mai in corso di veglia. Effettuate anche polisonnografie notturne con sospetto disturbo respiratorio di natura ostruttiva.

Nel sospetto di episodi notturni a tipo arousal non di natura epilettica, il bambino è stato sottoposto ad intervento di adenotonsillectomia con netta riduzione nell'intensità delle manifestazioni cliniche associate alle modificazioni EEG, quest'ultime rimaste invece pressoché identiche. Parallelamente, eseguita indagine genetica per epilessia notturna del lobo frontale con riscontro di mutazione c.871 C>T del gene CHRNA4. Clinicamente, scalando progressivamente tutti i farmaci in atto, non si è avuto alcun peggioramento clinico.

Discussione delle caratteristiche clinico-EEG degli episodi per una migliore definizione diagnostica degli stessi (arousal/crisi epilettiche farmacoresistenti/comorbidità di eventi?)

### ***Bibliografia***

- 1. How are epileptic events linked to obstructive sleep apneas in epilepsy? V. Nguyen-Michel et al. 2014*
- 2. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. D. Pornsriniyom et al. 2014*
- 3. The cooccurrence of interictal discharges and seizures in pediatric sleep-disordered breathing. S.Miano et al. 2013*
- 4. Paroxysmal activity and seizures associated with sleep breathing disorder in children: A possible overlap between diurnal and nocturnal symptoms. S.Miano et al. 2010*



## ***Profilo neurocognitivo nei pazienti con sindrome da deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1***

*C. Varesio<sup>1,2</sup>, V. De Giorgis<sup>1,2</sup>, S. Masnada<sup>1,2</sup>, L. Pasca<sup>1,2</sup>, M.A. Chiappedi<sup>1</sup>, M. Zanaboni<sup>1</sup>, M. Filippini<sup>3</sup>, U. Balottin<sup>1,2</sup>, P. Veggiotti<sup>4,5</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS "C. Mondino" National Neurological Institute, Pavia*

*<sup>2</sup>Brain and Behavior Department, University of Pavia, Pavia*

*<sup>3</sup>Child Neurology Unit, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna*

*<sup>4</sup>Department of Child Neurology, Children Hospital V. Buzzi, Milan*

*<sup>5</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences, L. Sacco- University of Milan*

La sindrome da deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1 (GLUT1DS) è un disordine neurologico, geneticamente determinato causato da insufficiente trasporto di glucosio nel cervello. La dieta chetogenica rappresenta il gold standard terapeutico GLUT1DS. Sintomi tipici sono epilessia, disordine del movimento e disabilità intellettiva descritta da lieve a moderato-severa. Obiettivo dello studio è quello di definire il profilo neurocognitivo tipico di questi pazienti.

Studio retrospettivo di 25 pazienti con diagnosi confermata geneticamente di GLUT1DS, trattati con dieta chetogenica, seguiti presso l'IRCCS Mondino di Pavia dal 2007 al 2016. Test cognitivi standardizzati (Wechsler Intelligence Scales) sono stati somministrati al T0 (precedentemente all'introduzione della dieta), al T1 (circa 18 mesi dopo l'introduzione della dieta) e al T2 (circa 49 mesi dopo l'introduzione della dieta). Il profilo neurocognitivo dei pazienti è stato messo in relazione con il tipo di mutazione, il rapporto glicorrachia/glicemia e l'età del paziente all' introduzione della dieta chetogenica.

Illustreremo il profilo neuropsicologico di pazienti con GLUT1DS e lo correleremo in particolare al tipo di mutazione, al livello di glicorrachia, alla sintomatologia presentata ed all' età di introduzione della dieta.

I dati dimostrano la presenza di un profilo neurocognitivo caratteristico nei pazienti con GLUT1DS, con livello intellettivo inversamente correlato con l'età all' introduzione della dieta chetogenica e direttamente correlato con il rapporto glicorrachia/glicemia. I nostri risultati confermano, inoltre, l'indicazione a proseguire la dieta anche in età giovane adulta affinché si possa mantenere un miglioramento dal punto di vista intellettivo.



## ***KCNQ2 e fotosensibilità: descrizione di un caso***

*I. Viganò, A. Peron, M.G. Redaelli, M.P. Canevini, A. Vignoli*

*Centro Epilessia - NPI, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano*

Descrizione delle caratteristiche elettrocliniche di un paziente con mutazione KCNQ2 seguito dalla nascita fino all'età di 11 anni.

Esistono differenti quadri associati a mutazioni del gene KCNQ2: le mutazioni troncanti sembrano essere correlate a quadri di convulsioni benigne familiari neonatali, mentre le mutazioni missenso a encefalopatie epilettiche infantili precoci.

Il paziente ha presentato in seconda giornata di vita crisi convulsive a partenza dalle regioni centro-temporali destre, è stata pertanto introdotta terapia con Fenobarbital con completo controllo delle crisi. A 3 mesi, dopo brusca sospensione della terapia il paziente ha presentato uno stato di male convulsivo.

Il bambino è rimasto libero da crisi fino ai due anni, sono successivamente comparse crisi in sonno caratterizzate da una fase tonica protratta a maggiore espressione sull'emisoma di destra. Il quadro EEG appariva caratterizzato da anomalie parossistiche diffuse in sonno.

Gli EEG effettuati durante il follow-up hanno testimoniato, dai 10 anni, la comparsa di fotosensibilità con bouffées di punte e polipunta-onda alla SLI.

L'analisi genetica ha evidenziato la presenza della variante in eterozigosi c.1338delC, p.Arg448Glufs\*16 nell'esone 11 di KCNQ2, ereditata dalla madre. Mutazioni troncanti simili a quelle riscontrata nel probando sono risultate causative.

Il quadro elettro-clinico dei pazienti portatori di mutazioni troncanti di KCNQ2 appare generalmente associato a fenotipi meno severi dal punto di vista epilettologico. La presenza di fotosensibilità è stata riportata precedentemente in letteratura in un unico caso, in un paziente con mutazione troncante in KCNQ2 con convulsioni neonatali che ha sviluppato, a 13 anni, un'epilessia mioclonica fotosensibile.

### ***Bibliografia***

- 1. Gerrit-Jan de Haan et al., A Novel splicing mutation in KCNQ2 in a multigenerational family with BFNC followed for 25 years. Epilepsia 47(5):851-859, 2006 .*
- 2. Miceli F, Soldovieri MV, Joshi N, Weckhuysen S, Cooper E, Tagliatela M. Editors In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, KCNQ2-Related Disorders. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018, 2010 Apr 27 [updated 2016 Mar 31].*



## Fenotipo di epilessia infantile familiare benigna da mutazione SCN8A

C. Zanus<sup>1</sup>, P. Costa<sup>1</sup>, F. Sirchia<sup>2</sup>, M. Carrozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

<sup>2</sup>S.C. di Genetica Medica, Dipartimento di Diagnostica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

La BFIE (Epilessia Familiare Infantile Benigna) è caratterizzata da esordio nel primo anno di vita con crisi, evoluzione favorevole, eterogeneità genetica. Recentemente sono state descritte famiglie con fenotipo BFIE /ICCA da mutazione SCN8A (c.4447G>A; p.E1483K). Presentiamo due sorelle M e A, attualmente di 9 e di 4 anni, affette dalla stessa variante. Risultano affetti da epilessia il padre, la nonna paterna, una sorella di questa, una sorella del padre.

Le pazienti sono state sottoposte a EEG della veglia e del sonno RMN encefalo, valutazione genetica (SNPs array), valutazione neuropsicologica. La paziente 2 è stata studiata con pannello NGS. Analisi del gene nella sono stati eseguiti in M nel padre e nella madre.

M: esordio a 7 mesi con crisi con alterazione della coscienza, deviazione dello sguardo, cianosi ipertono, in grappoli. Esame neurologico e RM nella norma. EEG con anomalie focali posteriori a sinistra, Registrazione di una crisi a partenza dalle stesse aree. A 10 mesi dall'esordio inizia carbamazepina con controllo completo delle crisi. Sviluppo psicomotorio normale.

A: esordio a 8 mesi con crisi con alterazione della coscienza, deviazione dello sguardo cianosi, ipertono. Esame neurologico, neuropsicologico, EEG, RM nella norma. Controllo delle crisi in carbamazepina. Pannello NGS: mutazione SCN8A (c.4447G>A; p.E1483K).

L'analisi del gene ha evidenziato la stessa mutazione in A e nel padre affetto da epilessia dall'età infantile, in terapia con fenobarbital e controllo completo delle crisi.

Contributo alla letteratura a conferma di mutazione SCN8A e stessa variante (c.4447G>A; p.E1483K) con fenotipo BFIE.

### Bibliografia

1. Gardella E, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Ann Neurol* 2016 Mar;79(3):428e36.
2. Ji Yoon Han et al. A Novel Inherited Mutation of SCN8A in a Korean Family with Benign Familial Infantile Epilepsy Using Diagnostic Exome Sequencing *Annals of Clinical and Laboratory Science*,2017)



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*SEMEIOLOGIA  
CLINICA CRITICA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## ***Stato di male epilettico non convulsivo in corso di encefalite da Toscana virus: descrizione di un raro caso di catatonia critica?***

*Y. Bartolini<sup>1</sup>, C. Mutti<sup>1</sup>, G. Bernabè<sup>1</sup>, L. Zinno<sup>2</sup>, E. Sasso<sup>1</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, I. Florindo<sup>2</sup>*

*1 U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

*2 U.O. di Neurologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*

La catatonia è una sindrome di disregolazione motoria caratterizzata da mutacismo, rigidità posturale, movimenti stereotipati, perseverazione e stupor<sup>1</sup>. Oltre a cause psichiatriche può essere determinata da patologie metaboliche, infettive, endocrinologiche e neurologiche, compresa l'epilessia<sup>1</sup>. In questi casi la catatonia può rappresentare una manifestazione critica o post-critica ed il trattamento farmacologico delle crisi permette una pronta risoluzione di tale condizione<sup>2</sup>.

Donna di 20 anni con familiarità per epilessia (cugino materno), affetta da policistosi ovarica, presentava esordio acuto di cefalea, anomalie comportamentali e rallentamento ideo-motorio ad andamento fluttuante.

La registrazione video-EEG urgente mostrava crisi elettrocliniche subentranti focali temporali sinistre caratterizzate clinicamente da improvviso mutacismo, inibizione psico-motoria, ipocinesia, attivazione vegetativa (midriasi, tachicardia, tachipnea, aumento della PA), senza chiara perdita di contatto. Le crisi erano refrattarie a Lorazepam ev, mentre rispondevano a Lacosamide 400mg ev. La RMN encefalo risultava negativa. Gli esami ematochimici erano normali eccetto modesto rialzo della PCR. L'esame liquorale evidenziava assenza di leucocitosi e protidorrachia in presenza di RT-PCR positiva per Toscana virus. Nei giorni successivi si verificava spontaneo miglioramento clinico, normalizzazione elettroencefalografica, in assenza di ulteriori crisi.

La paziente ha presentato stato di male non convulsivo sintomatico acuto di encefalite da Toscana virus, la cui semeiologia aveva le caratteristiche di uno stupor catatonico. La catatonia critica rappresenta un'entità ancora dibattuta in epilettologia, a sostegno della quale sono riportati in letteratura prevalentemente case-report. Nei pazienti che presentano catatonia è suggeribile l'esecuzione di un'indagine video-EEG al fine di escludere una possibile genesi critica.

### ***Bibliografia***

*1. Fink M, Taylor MA. Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge University Press; 2003*

*2. Lim J, Yagnik P, Schraeder P, Wheeler S. Ictal catatonia as a manifestation of nonconvulsive status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49:833-836*



## *Crisi afasiche ed epilessia insulare*

*F. Dono, M. Russo, C. Carrarini, F. Anzellotti*

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

Le crisi del lobo dell'insula rappresentano forme critiche generalmente misconosciute: parliamo di forme di crisi farmaco-resistenti associate anche ad insuccessi della terapia chirurgica per il mancato riconoscimento del focus epilettogeno. Dati in letteratura evidenziano come le caratteristiche peculiari delle crisi insulari siano rappresentate semeiologicamente da senso di costrizione laringea, parestesie e, meno frequentemente, disartria, allucinazioni uditive, aure somatosensitive, sintomatologia del sistema nervoso autonomico e crisi ipermotorie.

Proponiamo il caso di un paziente di 55 anni con anamnesi negativa per epilessia, ricoverato presso la nostra Clinica Neurologica a seguito di uno stato di male parziale caratterizzato da afasia fluente ed accentuata salivazione. Durante il ricovero ha effettuato registrazione EEG ed esame RMN con e senza mezzo di contrasto.

L'esame EEG dimostrava la presenza di PLEDs plus sulle derivazioni fronto-temporali di sinistra. Durante il corso della degenza, inoltre, venivano descritti ricorrenti episodi critici caratterizzati da senso di costrizione laringea, accentuata salivazione, disestesie dell'arto superiore destro associate ad afasia fluente della durata di alcuni minuti. L'esame RMN mostrava, in sede temporo-insulare posteriore, la presenza di una voluminosa lesione compatibile con formazione intrassiale espansiva di probabile natura gliotica in assenza di segni di edema perilesionale. La sintomatologia e le anomalie EEG sono regredite dopo la somministrazione della terapia anti-epilettica.

L'afasia è raramente descritta come sola manifestazione di uno stato di male parziale e sono pochi i casi in letteratura che documentano afasie di Wernicke. Descriviamo, dunque, un raro caso di afasia fluente in un quadro semeiologico franco di crisi insulari.

### *Bibliografia*

- 1. Ryulin P. Avoid falling into the depths of the insular trap. Epileptic Disord. 2006 Aug;8 Suppl 2:S37-56. Erratum in: Epileptic Disord. 2008 Jun;10(2):191.*
- 2. De-novo simple partial status epilepticus presenting as Wernicke's aphasia. Patil B, Oware A. Seizure. 2012 Apr;21(3):219-22. doi: 10.1016/j.seizure.2011.10.010. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22115817*
- 3. Dinner DS, Lueders H, Lederman R, Gretter TE. Epileptic aphasia: a case report. Neurology 1981;31:888-90.*



## *Crisi generalizzate fotosensibili da ipocalcemia risolte con riequilibrio elettrolitico*

*L. Mari, M. Assogna, G. Sancesario, M. Pierantozzi, F. Placidi, F. Izzi, C. Liguori, N.B. Mercuri*

*Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata"*

Le alterazioni dell'omeostasi del calcio giocano un ruolo essenziale nella patogenesi dell'epilessia. Raramente sono descritti in letteratura quadri di crisi epilettiche con fotosensibilità associati ad ipocalcemia.

Descriviamo un caso di epilessia generalizzata con fotosensibilità insorta in paziente con ipocalcemia secondaria a ipovitaminosi D.

Uomo di 79 anni accedeva al PS del nostro Policlinico per comparsa, mentre era alla guida, di disturbo improvviso del visus con scotomi e amaurosi, malessere generalizzato e vomito alimentare, con successiva perdita di coscienza e stato confusionale prolungato.

Eseguita TC cranio negativa per lesioni acute ed esami ematici mostranti calcio 5.9 mg/dl, fosforo 2.40 mg/dl, magnesio 0.50 mg/dl, creatinina 1.40 mg/dl, creatinasi 233.00 UI/L, PTH 328.9 pg/ml.

L'EEG documentava anomalie epilettiformi di ampio voltaggio ad espressione diffusa prevalenti sulle sedi frontali indotte dalla stimolazione luminosa intermittente (SLI) a 10-15 Hz; inoltre, alle stesse frequenze il paziente presentava episodio critico caratterizzato da arresto psicomotorio e successiva crisi tonico-clonica generalizzata.

Per la correzione dell'ipocalcemia veniva somministrato Calcifediolo al dosaggio di 40 gtt/settimana e Colecalciferolo 1cp/die. Eseguita quindi EEG di controllo ad una settimana di distanza con calcio sierico pari a 8.2 mg/dl mostrante grafoelementi theta-delta talora assumenti aspetto parossistico espressi sulle regioni fronto-centro-temporali bilaterali, in assenza di fotosensibilità alla SLI. Al follow-up di un anno il paziente si presenta libero da crisi con valori di calcio che persistono normali con la terapia attualmente assunta.

Abbiamo descritto un caso di crisi generalizzate fotosensibili secondarie ad ipocalcemia e risoltesi con la correzione degli elettroliti.



## ***Epilessia focale sintomatica di DNET temporale: valore localizzatorio delle aure estatiche***

*M. Russo<sup>1</sup>, R. Rizzi<sup>1</sup>, M. Bondavalli<sup>1</sup>, R. Pascarella<sup>2</sup>, M. Zanichelli<sup>2</sup>, F. Valzania<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*S. C. di Neurologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia*

<sup>2</sup>*S. S. D. di Neuroradiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia*

Le crisi epilettiche estatiche sono una rara entità clinica caratterizzata da sensazione di profondo benessere, serenità e gioia. Recentemente è stato ipotizzato che possano originare dalla corteccia antero-dorsale dell'insula<sup>1</sup>. Riportiamo un caso di epilessia focale con aure estatiche sintomatica di DNET temporale.

Un uomo di 38 anni è giunto alla nostra attenzione per crisi tonico-clonica generalizzata morfeica provocata da assunzione irregolare della terapia. Assumeva carbamazepina dall'età di 16 anni, quando manifestò una prima crisi morfeica che portò alla diagnosi neuroradiologica di DNET temporo-ippocampale sinistro, per il quale fu sconsigliato l'intervento. A 21 anni, il paziente presentò una sensazione improvvisa di benessere difficile da descrivere, seguita da visione sfocata e breve perdita di coscienza. A 30 anni manifestò nuovamente una sensazione piacevole di distacco dalla realtà, seguita da ecolalia e perdita del contatto.

La RM encefalo, che si è sempre mantenuta stabile negli anni, ha confermato il sospetto iniziale di DNET. L'EEG intercritico ha mostrato anomalie epilettiformi più ampie su T3-T5, ma in isopotenziale su F7-T3. Il neurochirurgo non ha per ora ritenuto indicato l'intervento.

La video EEG con registrazione di un episodio critico ci dovrebbe consentire di definire meglio il network coinvolto nella genesi delle crisi. Il neurochirurgo dovrà tenere in considerazione la possibilità che, procrastinando l'intervento, il paziente sviluppi un'epilessia farmaco-resistente, evenienza comune nei DNET,<sup>2</sup> ma anche il rischio che la sola asportazione della lesione, senza un adeguato studio neurofisiologico degli episodi critici, non sia sufficiente a garantire la guarigione dall'epilessia.

### ***Bibliografia***

- 1. Gschwind M, Picard F. Ecstatic Epileptic Seizures: A Glimpse into the Multiple Roles of the Insula. Front Behav Neurosci. 2016 Feb 17; 10:21.*
- 2. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Steven DA, Niaz N, Hader W, Pillay N, Wiebe S. Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors. Seizure. 2008 Sep;17(6):498-504.*



## ***PNES (crisi psicogene non epilettiche) o epilessia?***

*L. Tesolin<sup>1</sup>, A. Barbey<sup>2</sup>, P. Manganotti<sup>3</sup>, S. Aybek<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Università di Udine, Clinica Neurologica, Ospedale di Cattinara, Trieste*

<sup>2</sup>*University of Bern, Neuropsikosomatik Unit, InselSpital, Bern, CH*

<sup>3</sup>*Università di Trieste, Clinica Neurologica, Ospedale di Cattinara, Trieste*

Il ritardo medio con cui si pone diagnosi di PNES va dai 7 ai 16 anni. Recentemente, l'International League Against Epilepsy ha proposto un sistema diagnostico a scalini, utilizzato anche nel caso descritto.

Z.F., femmina di 25 anni, presenta episodi settimanali di clonie notturne. In anamnesi ha una pregressa diagnosi di crisi generalizzate diurne (2012), supportata da anomalie all'EEG intercritico (sequenze di theta aguzzi polimorfi temporali sinistri), risposta a trattamento e familiarità materna per epilessia.

Le crisi consistono in flessione delle braccia e movimenti clonici ritmici alle gambe, nella fase di addormentamento e/o risveglio, sempre nello stesso giorno della settimana. Non morsus o incontinenza sfinterica. La paziente appare orientata al successivo risveglio.

A una raccolta anamnestica più precisa emergono segni positivi per PNES anche nelle crisi diurne (occhi chiusi, accasciamento a terra, durata 10 minuti, ripresa senza stato post critico). Il referto EEG del 2012 (non disponibili le tracce), riportava anomalie non-epilettiformi (rallentamento intermittente localizzato). La terapia era stata comunque sospesa per effetti collaterali e scomparsa delle crisi diurne.

Una video-EEG prolungata (5 giorni) risulta negativa (in assenza di crisi). Nonostante le crisi avvengano durante sonno, sono segnalati in letteratura casi durante uno stato di pseudosonno. Si comunica la diagnosi di PNES e prescrivono esercizi di rilassamento muscolare. Da 1 anno nessuna crisi.

Benché la video-EEG con registrazione di crisi costituisca il gold standard diagnostico, talore non risulta risolutiva. Il caso citato raccomanda, come la letteratura, di non misinterpretare anomalie EEG aspecifiche e di affidarsi a una valutazione integrata clinico-anamnestico-strumentale.

### *Bibliografia*

1. *Consciousness in non-epileptic attack disorder*, M. Reuber and M. Kurthen, *Behavioural Neurology* 24 (2011) 95–106

2. *The EEG in Nonepileptic Seizures*, Selim R. Benbadis *Journal of Clinical Neurophysiology*, Volume 23, Num 4, (August 2006)

3. *Proposal for best practice in the use of video-EEG when PNES are a possible diagnosis*, K. Whitehead, *Clinical Neurophysiology Practice* 2 (2017) 130–139



## *Due casi di encefalite autoimmune associati ad alto titolo di anticorpi antitiroide*

F. Turco<sup>1,2</sup>, P. Banfi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Neurologia dell' Università degli Studi di Pavia, sede aggregata di Varese

<sup>2</sup>SC Neurologia e Stroke Unit; ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo, Varese

L'encefalite di Hashimoto è una condizione rara caratterizzata da encefalopatia associata alla presenza di tiroidite autoimmune in fase attiva, in assenza di altre cause. Non è tuttora chiarito se l'elevazione degli anticorpi antitiroide abbia ruolo patogenetico o rappresenti un epifenomeno [1].

Abbiamo sottoposto a revisione i casi di pazienti che nel corso dell'anno 2017/2018 sono stati dimessi dalla nostra Unità con diagnosi di encefalite a probabile genesi autoimmune: anamnesi neurologica ed epilettologica negativa, esclusione di cause infettive, metaboliche e vascolari e buona risposta alla terapia immunomodulante. I pazienti sono stati studiati con profilo chimico-metabolico; EEG seriati; analisi liquorale comprensiva di chimico-fisico, colturale, citologico, colturale per micobatteri e per *Borrelia*, PCR per virus erpetici e immunoelettroforesi; ricerca su siero e su liquor di autoanticorpi responsabili di encefaliti autoimmuni e sindromi paraneoplastiche; markers di autoimmunità; sierologie virali, TC total body o PET-TC. Di sei casi raccolti, abbiamo selezionato e descritto due casi per i quali è stato possibile porre diagnosi sulla base dei criteri proposti da F. Graus e coll [2]

La paziente #1 (f, 68 aa) ha un'encefalopatia esordita con stato confusionale e alterazione della coscienza, EEG con anomalie lente ed epilettiformi diffuse, modesta pleiocitosi al liquor e reperti RM encefalo aspecifici. La paziente #2 (f, 65 aa) ha un stato confusionale caratterizzato da psicosi, allucinazioni e amnesia; alterazioni RM ed EEG focali, suggestive, assieme all'anamnesi positiva per carcinoma mammario e alla presenza di anticorpi anti CASPR-2 nel sangue e nel liquor, di encefalite limbica paraneoplastica. Per entrambe le pazienti gli anticorpi anti-TPO sono risultati positivi ad alto titolo (1202 U/mL e >3000 U/mL) e l'eco tiroide ha dimostrato tiroidite in fase attiva. La terapia immunomodulante con IVIG ad alte dosi e steroide è risultata efficace, in acuto, per entrambe le pazienti, con completa risoluzione della sintomatologia per la paziente#1 e persistenza di sindrome amnesica per la paziente #2.

Le encefaliti autoimmuni rappresentano una condizione clinica grave, che deve essere sempre sospettata in caso di encefalopatia, la terapia immunomodulante è efficace in acuto, indipendentemente dall'autoanticorpo coinvolto.

### *Bibliografia*

1. Charlotte Laurent, Jean Capron, Bluenn Quillerou, Guy Thomas, Sonia Alamowitch, Olivier Fain, Arsène Mekinian. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Charlotte Laurent. Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1129-1133
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391-404



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*DIAGNOSI E TRATTAMENTO  
DELL'EPILESSIA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## *Analisi retrospettiva in pazienti adulti affetti da epilessia focale sintomatica in trattamento con eslicarbazepina acetato*

S. Anfosso<sup>1</sup>, C. Rikani<sup>2</sup>, E. Viani<sup>1</sup>, M. Del Sette<sup>2</sup>, D. Audenino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Neurologia, Imperia

<sup>2</sup>S.C. Neurologia, S.S.C. Neurofisiopatologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova

Eslicarbazepina acetato (ESL) è indicata nella terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni\* con crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria. ESL è indicata anche in monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi. Attualmente in Italia l'indicazione in add-on è rimborsata dal SSN solo negli adulti e non nei bambini; la monoterapia non è rimborsata dal SSN. Recenti evidenze suggeriscono che ESL non alteri l'inattivazione rapida dei VGSC (voltage-gated sodium channels) come CBZ e OXC, ma piuttosto modifichi la cinetica e la voltaggio-dipendenza degli stati di inattivazione lenta; questa caratteristica si correlerebbe al miglior profilo di tollerabilità. Riportiamo la nostra esperienza clinica con ESL in pazienti adulti con epilessia focale sintomatica di diversa eziologia al fine di valutare non solo l'efficacia di ESL, ma anche il profilo di tollerabilità in un contesto di real-life.

Dai database dei nostri ambulatori abbiamo selezionato pazienti con epilessia focale sintomatica in terapia aggiuntiva con ESL da almeno 6 mesi. Abbiamo valutato una popolazione di 20 pazienti (11 femmine e 9 maschi; range di età 37-71 anni).

L'eziologia delle epilessie poste in trattamento con ESL era: epilessia tumorale (n=7); epilessia post-traumatica (n=4); Sindrome DiGeorge (n=1); Sindrome di Lennax-Gastaut secondaria ad asfissia perinatale; epilessia secondaria a sclerosi tuberosa (n=1); epilessia secondaria a displasia corticale (n=1); epilessia vascolare (n=5).

Tipologia delle crisi: 60% di tipo parziale complesso, 50% crisi parziali complesse a secondaria generalizzazione, 25% di tipo parziale semplice (più crisi si potevano manifestare nello stesso paziente). Durata del trattamento: 6-42 mesi.

Dosaggi utilizzati: da 400 a 1200 mg /die in associazione a 1-3 farmaci antiepilettici .

Dopo l'introduzione di ESL, 7 pazienti hanno raggiunto la libertà dalle crisi, mentre 11 pazienti hanno ottenuto un miglioramento nell'intensità e nella frequenza degli episodi. In due casi affetti da epilessia gravemente farmacoresistente non è stata osservata nessun variazione significativa.

ESL si è confermata essere un farmaco efficace nel trattamento delle epilessie focali e soprattutto è risultata ben tollerata ed efficace in add-on alla monoterapia di baseline.

L'utilizzo di ESL in pazienti meno refrattari è risultato in un maggior tasso di responder e di libertà da crisi.

### *Bibliografia*

1. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Mar

2. *Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence.* Willems LM1, Zöllner JP1, Paule E1, Schubert-Bast S1,2, Rosenow F1,3, Strzelczyk A1,3.

3. *Seizure.* 2017 Dec;53:94-99. doi: 10.1016/j.seizure.2017.10.002. Epub 2017 Nov 4.

4. *Clinical experience with eslicarbazepine acetate in adults with sub-analysis of elderly.* Nielsen MK1, Petrenaite V2, Andersen NB2.

***Irritabilità in epilessia: confronto tra perampanel, levetiracetam e acido valproico***



## 41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia

M. Assogna<sup>1</sup>, K Turner<sup>2</sup>, F. Izzi<sup>1</sup>, F. Placidi<sup>1</sup>, A. Castelli<sup>1</sup>, G. Cola<sup>1</sup>, A. D'Elia<sup>1</sup>, L. Mari<sup>1</sup>, N. Manfredi<sup>1</sup>, F. Marrama<sup>1</sup>, M.P. Canevini<sup>2</sup>, N.B. Mercuri<sup>1</sup>, C. Liguori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico di Tor Vergata, Roma

<sup>2</sup>Centro Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano

L'irritabilità è un evento comune nei pazienti epilettici, soprattutto in quelli candidati a politerapie per farmacoresistenza. Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare il questionario per l'irritabilità [1] in tre gruppi di pazienti con epilessia in politerapia con add on di levetiracetam (LEV), acido valproico (VPA) e Perampanel (PER). 47 pazienti adulti con diagnosi di epilessia, compliance al trattamento ed efficacia clinica alla terapia con add-on di LEV, VPA e PER hanno eseguito il questionario sull'irritabilità al follow-up di 3 mesi dopo l'introduzione della terapia.

Dall'analisi dei risultati è emerso che i pazienti con PER (n=13) sono risultati avere carattere più mite, essere meno agitati all'idea di poter avere crisi e dall'aver crisi davanti ad altri rispetto ai pazienti in terapia con LEV (n=18) e VPA (n=16). I pazienti con PER alzano meno la voce nei confronti degli altri rispetto ai pazienti in terapia con LEV ma non a quelli con VPA. I pazienti con PER (media pari a 45) presentano un livello di irritabilità globale inferiore rispetto sia a pazienti in terapia con LEV che con VPA, con significatività statistica raggiunta nel confronto PER vs VPA (media 56,84,  $p < 0.05$ ) ma non nel confronto PER vs LEV (media 56.5,  $p = 0.09$ ).

A parità di controllo delle crisi, lo studio ha mostrato come PER possa risultare il farmaco con meno impatto sul livello di irritabilità dei pazienti epilettici rispetto a LEV e VPA. Tale dato necessita di conferme future e di studi validati con valutazioni seriate pre e post trattamento.

### Bibliografia

1. Piazzini A(1), Turner K, Edefonti V, Bravi F, Canevini MP; LICE Irritability Group, Ferraroni M. Riferimenti. A new Italian instrument for the assessment of irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011 Jul;21(3):275-81. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.04.051. Epub 2011 May 31.



## *Unverricht-Lundborg Disease: approccio terapeutico alternativo in un caso*

*F. Beccaria<sup>1</sup>, F. Boscaini<sup>1</sup>, B. Frassine<sup>1</sup>, R. Monni<sup>1</sup>, A. Ciccone<sup>2</sup>, G. Capovilla<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Centro Regionale per l'Epilessia UONPIA ASST Mantova

<sup>2</sup>Divisione di Neurologia ASST Mantova

La Malattia di Unverricht Lundborg rappresenta una condizione complessa dal punto di vista terapeutico per la difficoltà di controllo farmacologico sia degli eventi di natura epilettica che del mioclono d'azione. L'osservazione dell'assenza di mioclonie nel corso di un episodio infettivo in un paziente di 22 anni con UL, sostenuta da una eterozigosi composta, e dati sperimentali che non escludono una ipotesi infiammatoria nella patologia stessa, hanno condotto a progettare un protocollo di terapia ad hoc.

Il paziente è stato arruolato all'interno di un single patient trial, metodologia particolarmente adatta allo studio di nuove opportunità terapeutiche in malattie rare.

Per un periodo di 12 mesi è stato sottoposto mensilmente alla somministrazione randomizzata in doppio cieco di Ig policlonali endovena o di placebo. E' stato altresì sottoposto a cadenza mensile e alla medesima distanza di tempo dalle somministrazioni di Ig o placebo a registrazione video-EEG poligrafica in veglia e sonno e controllo clinico con valutazione del mioclono (Unified Myoclonus Rating Scale).

Allo scadere dei dodici mesi è stato aperto il cieco relativamente alle singole somministrazioni ed è stata fatta una valutazione comparativa dei risultati ottenuti nella scala del mioclono dopo la somministrazione di placebo o di Ig e.v.. Ne è risultato un netto vantaggio a favore di quest'ultime.

Il vantaggio derivato dall'utilizzodi Ig ha indotto a continuare in aperto la somministrazione di Ig e.v. I risultati ottenuti si sono confermati nel tempo e consolidati dopo l'introduzione in terapia di perampanel.

Si discute del possibile ruolo delle Ig e del perampanel nell'evoluzione clinica del paziente

### *Bibliografia*

- 1. Okuneva O, Körber I, Li Z, Tian L, Joensuu T, Kopra O, Lehesjoki AE Abnormal microglial activation in the Cstb(-/-) mouse, a model for progressive myoclonus epilepsy, EPM1. Glia ,2015 Mar;63(3):400-11*
- 2. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. Journal of clinical epidemiology ,2013 Aug;66(8 Suppl):S21-8*
- 3. Crespel A, Gelisse P, Tang NP, Genton P Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. Epilepsia ,2017 04;58(4):543-547*



## *Efficacia della formulazione galenica del cannabidiolo orale come trattamento aggiuntivo in pazienti pediatriche con encefalopatia epilettica*

M. Bellusci<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, M. Trivisano<sup>2</sup>, L. De Palma<sup>2</sup>, I. Pizzolorusso<sup>2</sup>, A. Ferretti<sup>2</sup>, F. Vigeveno<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Neurologia Infantile, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

<sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma

Valutare l'efficacia e la tollerabilità della formulazione galenica di cannabidiolo (CBD) come terapia aggiuntiva in pazienti pediatriche con encefalopatia epilettica.

lo studio ha compreso un periodo di baseline di 4 settimane, 15 giorni di titolazione e un periodo di follow-up. I pazienti sono stati trattati con CBD purificato per via orale a 2-5 mg / kg al giorno, aumentato fino ad una dose massima di 20 mg/kg al giorno. L'obiettivo principale era stabilire la tollerabilità del CBD e l'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale nella frequenza delle crisi convulsive tra i 28 giorni del periodo di baseline e il follow-up.

sono stati arruolati 18 pazienti; in 8 pazienti l'EE era dovuta a una mutazione genetica (SCN1A, KCNQ2, GRIN2A, KCNB1, SCN8A, PIG-A), in 4 a una malformazione cerebrale e negli altri 6 l'eziologia era sconosciuta. Il follow-up medio è stato di 5,6 mesi. Gli eventi avversi sono stati riportati in 9 (47,0%) soprattutto sonnolenza (in 7) e diarrea (in 4). Nessuno ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. L'aggiunta di CBD ha comportato una riduzione del 50% nelle crisi convulsive nel 38% dei pazienti e 2 pazienti hanno ottenuto la libertà dalle crisi.

i nostri risultati suggeriscono che il CBD è utile nel ridurre la frequenza delle crisi in pazienti con EE ed ha un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

### *Bibliografia*

1. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Devinsky O, Marsh E, Friedman D. *Lancet Neurol* 2016; 15: 270-78

2. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. Devinsky O, Cross JH, Laux L. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020



## *Perampanel in add-on in una casistica di pazienti farmacoresistenti*

*P. Benna, K.T. Kapoko, E. Montalenti*

*Dipartimento di Neuroscienze, Centro epilessia, Università di Torino*

Il perampanel è farmaco antiepilettico di recente disponibile con promettente e innovativo profilo farmacodinamico. Scopo del presente report è verificarne efficacia e tollerabilità nella routinaria gestione dei pazienti affetti da epilessia farmacoresistente.

Sono descritti i dati dei pazienti afferenti al Centro epilessia dell'Università di Torino cui è stato prescritto perampanel e dei quali siano disponibili almeno 6 mesi di follow-up.

La popolazione studiata consiste di 76 pazienti (45 maschi, 31 femmine; range di età: 15 – 79 anni), tutti in terapia con altri AED (2 nel 26%, 3 nel 36% dei pazienti); AED più utilizzati: CBZ (54%), PB (39%), LEV (25%), OXC (22%), VPA (21%), LCS (14%); vagal nerve stimulation in 5 pazienti. La mediana dei farmaci già utilizzati globalmente è di 5.

Trentatré pazienti (43%) assumevano ancora il farmaco allo scadere dei 6 mesi di follow-up (per 13 pazienti la durata del follow-up è stata di almeno un anno, per 8 di almeno 2 anni). L'assunzione di perampanel è stata interrotta in 43 pazienti (18 per inefficacia, 14 per effetti collaterali, 11 per entrambi i motivi). Le dosi utilizzate sono state da 4 a 12 mg (8 mg nella maggioranza dei casi: 49% dei pazienti totali).

Hanno presentato una riduzione di oltre il 50% delle crisi 29 pazienti (38%), di cui 5 liberi da crisi; 4 pazienti (5%) hanno presentato riduzione della frequenza critica meno significativa; inefficacia in 29 pazienti; efficacia non valutabile in 14 pazienti. Eventi avversi osservati in 34 pazienti (45%): psicopatologici in 14 p., a carico della vigilanza in 8 p.; paradosso incremento della frequenza critica è stato osservato in 4 pazienti.

Il perampanel possiede una efficacia significativa in oltre un terzo dei pazienti farmacoresistenti trattati, ma l'utilizzo richiede assiduo follow-up per l'elevata frequenza di eventi avversi.



## ***Rischio suicidario in pazienti epilettici: correlazioni con parametri socio-demografici e clinici***

*R. Ciuffini<sup>o</sup>, A. Cavicchio<sup>o</sup>, D. Serrone<sup>oo</sup>, P. Stratta<sup>\*</sup>, A. Marrelli<sup>^</sup>*

*<sup>o</sup>Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente (MeSVA), Università dell'Aquila*

*<sup>oo</sup>Scuola di Specializzazione in Psichiatria, L'Aquila*

*<sup>\*</sup>Dipartimento di Salute Mentale, ASL 1 Avezzano – Sulmona – L'Aquila*

*<sup>^</sup>Centro Epilessie UOC di Neurofisiopatologia, Ospedale San Salvatore - L'Aquila*

L'epilessia influisce sulla qualità e sulle aspettative di vita, con ripercussioni esistenziali sia per caratteristiche cliniche che per le conseguenze sociali della malattia. La conseguente demoralizzazione può esporre a rischio di suicidio. Studi clinici hanno suggerito che anche l'assunzione di farmaci anti-epilettici ne aumenti il rischio.

Scopo dello studio è quello di valutare l'associazione del rischio suicidario con parametri socio-demografici e clinici in una coorte di pazienti afferenti al Centro per le Epilessie dell'Aquila.

Di 90 persone consecutivamente afferenti al Centro sono stati inclusi nello studio 72 pazienti (40 uomini, 32 donne, età media 24.8+3.2). Criteri di esclusione erano: epilessia sintomatica di patologie cerebrali evolutive, malattia croniche, comorbidità psichiatrica, abuso di sostanze, precedenti tentativi di suicidio.

Sono state prese in considerazione sia variabili socio-demografiche che cliniche (età, genere, scolarità, livello intellettuale, stato civile, condizione lavorativa, livello economico, situazione abitativa, età di esordio e durata della malattia, diagnosi sindromica, tipologia e frequenza delle crisi, terapia).

È stata somministrata la Beck Hopelessness Scale (BHS), valido indicatore di rischio suicidario. La valutazione clinica per ansia e depressione è stata eseguita mediante la Clinical Global Impressions Scale (CGI).

Il punteggio della BHS è negativamente correlato con età, età all'esordio, durata di malattia e della terapia e con la diagnosi di epilessia del lobo temporale (ELT). Maggior rischio suicidario si rileva in persone con minore livello economico.

Il rischio suicidario deve essere considerato fin dall'esordio della malattia, soprattutto nei confronti dei più giovani, affetti da ELT, all'inizio della storia clinica e della terapia.



## *Follow-up a lungo termine di una famiglia MELAS con Stati di Male Epilettico ricorrenti ed episodi Stroke-like*

L. Di Vito<sup>1</sup>, C. La Morgi<sup>1,2</sup>, M. Zanella<sup>1,2</sup>, L. Alvisi<sup>1,2</sup>, I. Minardi<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, V. Carelli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>2</sup>DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna

Nei pazienti con sindrome MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) stato di male epilettico (SE) ed episodi stroke-like (SLE) rappresentano la principale causa di morte (1). Non esistono linee guida specifiche per il trattamento dello SE in questi pazienti (2). Descriviamo il follow-up a lungo termine di 2 membri di una famiglia MELAS con SE ricorrenti e SLE.

I pazienti sono stati sottoposti nel corso degli anni ad indagini biochimiche, genetiche, neuroradiologiche e neurofisiologiche.

La madre ha esordito a 33 anni con crisi focali emicloniche ed ha sviluppato 6 SE focali occipito-parietali ed uno SE convulsivo, in 4 occasioni associati a SLE. Gli SE inizialmente responsivi al diazepam sono diventati resistenti ai trattamenti di prima e seconda linea. La paziente è deceduta a 40 anni in corso di SE. Il figlio ha esordito a 17 anni con un'epilessia occipitale fotosensibile. Ha presentato 7 SE occipitali associati ad emianopsia, acidosi lattica, rabdomiolisi, ileo paralitico e SLE occipito-parietali e in un caso EPC. Lo SE in un'occasione è stato trattato con Propofol e il paziente ha sviluppato un'insufficienza multiorgano (PRIS Propofol infusion Syndrome). L'infusione di Midazolam ad alte dosi è risultata efficace e ben tollerata.

Presentiamo 2 pazienti MELAS con episodi ricorrenti di SE e SLE diventati progressivamente resistenti al trattamento. Sulla base dell'occorrenza di PRIS nel nostro paziente sconsigliamo l'uso del Propofol nel trattamento dello SE in pazienti con encefalomiopatia mitocondriale. Sugeriamo l'infusione di Midazolam come trattamento d'elezione dello SE nei pazienti MELAS.

### *Bibliografia*

- 1. Survival analysis of a cohort of Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features. Zhang Z, Zhao D, Zhang X, Xiong H, Bao X, Yuan Y, Wang Z. J Neurol Sci. 2018 Feb 15;385:151-155. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.033. Epub 2017 Dec 29*
- 2. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. Pharmacotherapy. 2010 Nov;30(11):1179-96.*



## ***Modificazioni cliniche ed EEG indotte da CBD in un paziente con encefalopatia epilettica criptogenica***

*R. Epifanio, N. Zanotta, C. Zucca*

*IRCCS E. Medea, servizio di Neurofisiopatologia, Bosisio Parini*

Recenti dati della letteratura (1,2,3) dimostrano l'efficacia di cannabidiolo (CBD) in alcune encefalopatie epilettiche nel ridurre le crisi in particolare quelle convulsive e quelle con caduta. Meno documentato il dato EEG. In Europa il CBD non ancora approvato come antiepilettico, viene assunto anche senza prescrizione medica.

Maschio 4 anni e 4 mesi. Gravidanza normodecorsa, parto alla 41 w mediante TC urgente. A 5 mesi riscontro di tendenza all'opistotono e difficoltà di contatto di sguardo, consigliata condotta di attesa, a 8 mesi inizio psicomotricità. A 9 mesi prima visita c/o nostra struttura con riscontro di episodi parossistici dubbi confermati come critici dopo polisonnogramma. Iniziata terapia con VPA. Effettuati ricoveri con numerosi accertamenti eziologici che non hanno permesso di giungere ad una diagnosi definitiva, in corso esoma clinico. Ha effettuato diverse terapie farmacologiche (TPM, LTG, ESM, CLB, CNZ), ciclo con ACTH e dieta chetogenica, senza efficacia. In corso di trattamento con VPA+ESM, permanendo crisi pluriquotidiane, la famiglia ha introdotto spontaneamente CBD (forma galenica).

L'aggiunta di CBD ha permesso un completo controllo delle crisi per oltre un anno, anche dopo semplificazione della terapia. Anche il dato EEG è significativamente migliorato. La terapia è stata inoltre ben tollerata.

Presentiamo i dati di questo case report per descrivere come l'aggiunta di CBD alla terapia antiepilettica abbia portato ad una significativa modificazione sia clinica che EEGrafica. Il dato supporta a nostro avviso la necessità di arrivare a breve anche in Europa a una regolamentazione dell'utilizzo farmacologico della sostanza.

### *Bibliografia*

- 1. Devinsky et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol 2016; 15: 270-78*
- 2. Treat et al. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. Epilepsia:1-5, 2016*
- Devinsky et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2011-2020.*



## ***Esperienza clinica di un centro di terzo livello sull'uso di Perampanel nelle epilessie farmaco-resistenti***

*L. Ferri<sup>1</sup>, C. Leta<sup>1</sup>, F. Pondrelli<sup>2</sup>, M. Contin<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, C. Stipa<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, F. Tonon<sup>1</sup>, S. Gamberini<sup>2</sup>, A. Gubellini<sup>2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna*

<sup>2</sup>*Dipartimento delle Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna*

Perampanel è un antagonista selettivo dei recettori AMPA, approvato per il trattamento aggiuntivo dell'epilessie focali/generalizzate farmaco-resistenti. I dati in letteratura mostrano un tasso di efficacia (TE) (riduzione >50% della frequenza delle crisi) del 20-57,4%, un retention rate (RR) di 47,6-60% a 12 mesi e la comparsa di effetti collaterali nel 52-68,3% dei pazienti [1-3].

Sono stati rivisti i dati clinici dei pazienti in trattamento con Perampanel dal 2015 al 2017. Sono stati esclusi i pazienti con follow-up ambulatoriale o telefonico inferiore a 3 mesi. Nei pazienti con posologia stabile per almeno 2 settimane è stata determinata la concentrazione plasmatica di Perampanel [4].

Ottantasei pazienti (43F/43M, età media 40 anni) sono stati trattati con Perampanel, 6 pazienti esclusi per follow-up insufficiente. Cinquantatré pazienti su 80 presentavano un'epilessia focale farmaco-resistente, 25 pazienti un'epilessia generalizzata e 2 pazienti una forma focale e generalizzata. Il TE del Perampanel è stato del 30%, il RR 71% ad un follow-up medio di 10 mesi; il 65% ha riferito effetti collaterali che nel 43% dei casi hanno motivato la sospensione; il 40% dei pazienti ha sospeso il farmaco per effetti avversi/inefficacia. Sono stati raccolti 66 prelievi ematici provenienti da 45 pazienti; la concentrazione plasmatica media di Perampanel è risultata di 334±253 ng/mL (28-1232 ng/mL).

I nostri dati mostrano un'efficacia del Perampanel nel 30% dei pazienti e confermano la presenza di effetti collaterali in più della metà di essi. L'alto valore di RR dell'attuale casistica potrebbe essere spiegato con la lenta titolazione del farmaco adottata nel nostro Centro.

### ***Bibliografia***

- 1. Maurousset A, De Toffol B. Long-term experience with perampanel in refractory epilepsy: Experience at tertiary epilepsy care center in Tours. Epilepsy Behav. 2018 Mar;80:376-377.*
- 2. Wehner T, Mannan S, Turaga S, Vallabhaneni K, Yip HM, Wiggins C, et al. Retention of perampanel in adults with pharmaco-resistant epilepsy at a single tertiary care center. Epilepsy Behav 2017;73:106-10.*
- 3. Shah E, Reuber M, Goulding P, Flynn C, Delanty N, Kemp S. Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: a UK and Ireland multicentre study. Seizure 2016;34:1-5.*
- 4. Mohamed S, Candela C, Riva R, Contin M. Simple and rapid validated HPLC-fluorescence determination of perampanel in the plasma of patients with epilepsy. Pract Lab Med 2018;10:15-20.*



## ***Lacosamide nel trattamento dello Stato Epilettico: fase acuta e dati di follow-up presso la Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena***

*G. Giovannini<sup>1</sup>, N Orlandi<sup>1</sup>, L Mirandola<sup>1,2</sup>, S Meletti<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Unità di Neurologia, OCSAE Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Valutare il ruolo dell'uso della Lacosamide (LCM) nel trattamento dello Stato Epilettico (SE) definito (resistente alle benzodiazepine) negli adulti.

Tra i 251 pazienti adulti con diagnosi di SE definito, abbiamo identificato quelli trattati con Lacosamide come parte del trattamento di seconda linea. Sono stati valutati l'efficacia e la sicurezza dell'uso acuto e cronico della LCM.

Abbiamo identificato 30 pazienti (17 femmine, età media 65 anni) che hanno ricevuto LCM per il trattamento dello SE. Diciassette pazienti (57%) avevano un quadro di stato non convulsivo (NCSE); dodici pazienti (41%) avevano un'eziologia sintomatica acuta. LCM è stato utilizzato come secondo (10 pazienti, 33%) o terzo farmaco antiepilettico (14 pazienti, 47%); in 16 pazienti (53%) è stato aggiunto entro 24 ore dall'inizio di SE. In 21 pazienti (70%) LCM è stato l'ultimo farmaco aggiunto, dopo il quale lo SE si è risolto. Non abbiamo osservato alcun evento avverso correlato al trattamento acuto.

Otto pazienti sono deceduti entro 3 mesi (27%). Complessivamente il tasso di ritenzione di 3 mesi per la terapia LCM è del 60%. Un paziente ha riferito vertigine, ma nessuno ha avuto bisogno di interrompere il trattamento a causa di effetti collaterali. In particolare, non abbiamo osservato alcun evento avverso grave correlato a LCM.

I dati di questa popolazione mostrano che LCM ha una buona efficacia e tollerabilità nel trattamento della SE dopo il fallimento delle benzodiazepine. Inoltre, i dati di follow-up a tre mesi hanno mostrato una buona tollerabilità nella fase cronica.



## ***Studio dei riflessi cardiovascolari in pazienti affetti da epilessia parziale in monoterapia con lacosamide***

*F. Izzì<sup>1</sup>, F. Placidi<sup>1</sup>, C. Liguori<sup>1</sup>, C. Del Bianco<sup>1</sup>, I. Posca<sup>2</sup>, A. Pisani<sup>1</sup>, N.B. Mercuri<sup>2</sup>, C. Rocchi<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Neurofisopatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Tor Vergata, Roma*

<sup>2</sup>*UOC Neurologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Alcuni AEDs, prevalentemente sodio-bloccanti, appaiono significativamente associati a disfunzioni del sistema nervoso autonomo (SNA)<sup>1-2</sup>. Scopo di questo studio è valutare eventuali alterazioni delle funzioni autonome cardiovascolari in pazienti affetti da epilessia parziale in trattamento con lacosamide in monoterapia.

Pazienti affetti da epilessia parziale in monoterapia con lacosamide sono stati sottoposti a una batteria di test autonomici: tilt test, manovra di Valsalva, respiro profondo, hand grip, cold face. È stata eseguita l'analisi dell'heart rate variability (HRV) nel dominio della frequenza utilizzando sia il metodo autoregressivo sia il metodo della trasformata di Fourier in condizioni di riposo in clinostatismo e durante il tilt test. Sono stati esclusi i pazienti che assumevano farmaci in grado di modificare il SNA. Tutti i risultati ottenuti sono stati confrontati con una popolazione di soggetti sani di pari età e sesso e la significatività statistica è stata posta a  $p < .05$ .

Dodici pazienti ( $48.9 \pm 19.2$  anni) affetti da epilessia parziale in monoterapia con lacosamide (dosaggio medio  $227.8 \pm 90.5$  mg/die) e 13 controlli sani ( $50.7 \pm 16.2$  anni) sono stati inclusi nello studio. I riflessi cardiovascolari e l'analisi dell'HRV non hanno mostrato differenze significative nei due gruppi.

A differenza di altri AEDs sodio-bloccanti, lacosamide agisce selettivamente sull'inattivazione lenta dei canali del sodio e sono noti i suoi potenziali effetti sulla conduzione cardiaca. È interessante notare che non abbiamo riscontrato alterazioni delle funzioni autonome cardiovascolari in una popolazione di pazienti affetti da epilessia parziale in monoterapia con lacosamide.

### ***Bibliografia***

*1. Isojarvi JT, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal cardiovascular responses in patients with epilepsy. Epilepsia 1998;39:420-6.*

*2. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res. 2003;57(1):69-75*



## ***Utilizzo dello stiripentolo nelle encefalopatie con epilessia senza alterazioni del gene SCN1A***

*S. Lucibello, M. Quintiliani, M.G. Gambardella, E. Musto, R. Scalise, S. Bompard, I. Contaldo, D.I. Battaglia*

*Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile. Fondazione Policlinico A. Gemelli di Roma. Università Cattolica del Sacro Cuore*

Lo stiripentolo (STP) è un farmaco antiepilettico approvato nella sindrome di Dravet. In letteratura ci sono studi che hanno suggerito un beneficio sull'epilessia focale migrante dell'infanzia, lo stato epilettico refrattario e l'epilessia focale farmaco-resistente.

Scopo di questo studio è determinare l'efficacia dello stiripentolo come terapia aggiuntiva nell'encefalopatia con epilessia refrattaria senza mutazione SNC1A.

Studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto sei pazienti afferenti all'unità operativa di diagnosi e cura delle epilessie farmaco-resistenti del Policlinico Gemelli di Roma.

Quattro pazienti presentano un'encefalopatia con epilessia caratterizzata da crisi focali prolungate, in un caso associate a crisi generalizzate, e stati di male epilettico. Il quinto paziente presenta un'epilessia refrattaria generalizzata con crisi tipo assenze e tonico-cloniche prolungate. Di questi pazienti uno ha diagnosi di aciduria 4-idrossi-butirrica dovuta a carenza dell'enzima succinico-semialdeide deidrogenasi; gli altri non hanno una diagnosi eziologica definita. Il sesto paziente ha un'encefalopatia mitocondriale da mutazione del gene DNMI1; in questo caso lo stiripentolo è stato provato come trattamento di uno stato epilettico mioclonico resistente.

L'outcome è stato valutato considerando la riduzione percentuale della frequenza complessiva delle crisi, dopo l'inizio dello STP, o la remissione dello stato epilettico.

In cinque pazienti, la frequenza delle crisi si è nettamente ridotta (>50%), dopo l'inizio di STP. Due di loro sono completamente liberi da crisi. Negli altri casi l'effetto è stato transitorio, con successiva ripresa degli episodi critici. Non si è osservata nessuna risposta nel trattamento dello stato di male epilettico.

La nostra esperienza ha confermato che l'uso di STP nei bambini con epilessia focale resistente può determinare una riduzione della frequenza delle crisi, anche in quelle generalizzate, sebbene siano necessari studi prospettici più ampi che confermino tale efficacia.

### *Bibliografia*

- 1. Mohd-Tahir NA et al. Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children. Epilepsy Res. 2018*
- 2. Nickels KC et al. Stiripentol in the management of epilepsy. CNS Drugs 2017*



## Effetto di lacosamide e zonisamide in add-on sulla Qualità di vita dei pazienti con epilessia tumorale

A. Maialetti<sup>1</sup>, M. Maschio<sup>1</sup>, A. Zarabla<sup>1</sup>, D. Giannarelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, UOSD Neurologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

<sup>2</sup>Unità di Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Gli antiepilettici (AE) nei pazienti con epilessia tumorale (ET) influenzano significativamente la qualità di vita (QoL), pertanto la scelta dovrebbe considerare anche questi possibili effetti. Tra i farmaci di nuova generazione zonisamide (ZNS) e lacosamide (LCM) rappresentano un'alternativa terapeutica valida; obiettivo dello studio è valutare se il loro utilizzo in add-on in pazienti con ET incida in maniera differente sulla QoL.

Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle mediche di 13 pazienti trattati con ZNS e 25 con LCM, in add-on. Sono state acquisite le seguenti informazioni: esame neurologico, frequenza crisi, risultati dei test di Qualità di vita nell'epilessia (QOLIE 31-P) e degli effetti collaterali dei farmaci (AEP) in basale e dopo sei mesi.

Gruppo ZNS (8 M, 5 F; età media 49,6 anni): Cinque crisi parziali semplici, quattro parziali complesse, quattro con secondaria generalizzazione. Media crisi/mese basale 3,2, follow-up finale 0,18; responder rate 53,8%. Punteggio medio test QOLIE 31P (basale: overall QoL: 59,1±16,9; follow-up finale 61,6±17,4); punteggio medio AEP (basale: 40,3±14,3; follow-up finale 43±16,2).

Gruppo LCM (18 M, 7 F; età media 42 anni): Nove crisi parziali semplici, otto parziali complesse, otto con secondaria generalizzazione. Media crisi/mese basale 9,4, follow-up finale 1,2; responder rate 86,4%. Punteggio medio test QOLIE 31P (basale: overall QoL: 59,1± 16,5; follow-up finale 57,8± 13,7); punteggio medio AEP (basale: 39,7±11,3; follow-up finale 42,4±10,8).

In entrambi i gruppi LCM e ZNS sembrano avere un profilo di tollerabilità e un effetto sulla QoL simile, pur se con un'efficacia moderatamente più elevata di LCM.

### Bibliografia

1. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, Jandolo B. Issues related to the pharmacological management of patients with brain tumours and epilepsy. *Funct Neurol* 2006;21:15-9.

2. Maschio M, Sperati F, Dinapoli L, Vidiri A, Fabi A, Pace A, et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2014;118(2):385-93.

3. Iein M, Engelberts NH, Van der Ploeg HM, et al. Epilepsy in low grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 2003;54:514-520



## *Un caso di epilessia mioclonica progressiva*

*N. Manfredi<sup>1</sup>, F. Placidi<sup>2</sup>, F. Izzi<sup>2</sup>, N.B. Mercuri<sup>1</sup>, M. Pietrantozzi<sup>1</sup>, C. Liguori<sup>2</sup>, A. D'Elia<sup>1</sup>, L. Mari<sup>1</sup>, C. Pachatz<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>UOC Neurologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Tor Vergata, Roma*

*<sup>2</sup>Neurofisiopatologia, Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Le epilessie miocloniche progressive (PME) sono un raro gruppo di epilessie caratterizzate da evoluzione progressiva, farmacoresistenza e prognosi sfavorevole di cui la Malattia di Unverricht-Lundborg rappresenta la forma più frequente. 1

Valutazione clinica ed elettrofisiologica di una paziente di 21 anni con diagnosi di epilessia generalizzata dall'età di 13 anni e peggioramento clinico progressivo per la comparsa di movimenti involontari ai quattro arti.

La paziente, in trattamento con Acido Valproico dall'età di 13 anni per crisi generalizzate tonico-cloniche a frequenza sporadica, giungeva alla nostra osservazione per improvviso peggioramento del quadro clinico con movimenti involontari ai quattro arti, al capo e al tronco, prevalentemente scatenati dal movimento, determinanti l'impossibilità a stazione eretta e deambulazione autonome. L'EEG mostrava un'attività di fondo instabile e irregolare per la presenza di numerose anomalie lente theta-delta diffuse e frequenti anomalie epilettiformi a tipo punta, polipunta e polipunta-onda biemisferiche. La registrazione poligrafica di muscoli antagonisti degli AASS e dell'AIdx documentava la presenza di mioclonie parcellari, segmentali e diffuse correlate e non con i parossismi epilettiformi corticali, elicitate da movimento volontario, raramente spontanee. Eseguiva RM encefalo: nella norma. La valutazione clinica ed elettrofisiologica deponeva per epilessia mioclonica progressiva; si effettuava test genetico per Cistatina B. Successivamente emergeva familiarità per Malattia di Unverricht-Lundborg (cugina della madre in linea materna). La paziente è stata sottoposta a terapia con Levetiracetam in add-on con Depakin e Clonazepam con lieve miglioramento delle mioclonie d'azione.

Lo studio EEG-poligrafico rappresenta uno strumento essenziale nella definizione diagnostica del mioclono e permette l'orientamento diagnostico nelle PME.

### *Bibliografia*

*1. De Siqueira LF., Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects, J Neurol. 2010 Oct;257(10):1612-9.*

*2. Avanzini G, Shibasaki H, Rubboli G, Canafoglia L, Panzica F, Franceschetti S, Hallett M. Neurophysiology of myoclonus and progressive myoclonus epilepsies, Epileptic Disord. 2016 Sep 1;18(S2):11-27*



## ***Marcata riduzione del peptide neuroattivo ghrelin nel plasma di pazienti affetti da epilessia refrattaria trattati con dieta chetogena***

*M. Marchiò<sup>1,2</sup>, L. Roli<sup>3</sup>, C. Giordano<sup>1</sup>, T. Trenti<sup>3</sup>, A. Guerra<sup>2</sup>, G. Biagini<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*<sup>2</sup>Struttura Complessa di Pediatria, Policlinico, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Modena*

*<sup>3</sup>Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, AUSL di Modena, Modena*

La dieta chetogena rappresenta un'opzione per il trattamento delle forme di epilessia resistenti ai farmaci, specialmente in età pediatrica. Uno degli effetti avversi noti della dieta chetogena è costituito dal rallentamento dell'accrescimento corporeo. Abbiamo ipotizzato che il peptide neuroattivo ghrelin possa essere il mediatore di tale effetto, in quanto ormone in grado di stimolare la produzione di ormone della crescita. Abbiamo considerato 16 pazienti di  $7,0 \pm 0,8$  anni di età (intervallo di variazione da 2,2 a 13,6 anni), dei quali il 69% bambine. Ghrelin e la sua forma deacilata sono stati misurati nel plasma con metodi immunoenzimatici immediatamente prima del trattamento con dieta chetogena e, successivamente, a distanza di 15, 30 e 90 giorni. Sono state eseguite valutazioni antropometriche. I risultati sono stati analizzati con analisi della varianza per misure ripetute e test di Duncan. I pazienti hanno presentato chetosi compresa tra 2-5 mmol/L di  $\beta$ -idrossibutirrato. Le crisi epilettiche sono state ridotte in misura spesso superiore al 50% (87% dei casi). La concentrazione plasmatica di ghrelin si è notevolmente ridotta (-49%,  $p < 0.001$ ) dopo un mese di dieta, mantenendosi costante a 90 giorni (-42%,  $p < 0.05$ ). La forma deacilata ha presentato variazioni simili (-35%,  $p < 0.01$ , a 30 giorni; -20%,  $p < 0.01$ , a 90 giorni). Non abbiamo riscontrato variazioni significative nei parametri antropometrici. Questi risultati indicano che ghrelin è notevolmente diminuito nei pazienti trattati con dieta chetogena e, per tale ragione, potrebbe essere responsabile della riduzione dello sviluppo corporeo così come osservato dopo anni di trattamento dietetico.

*Si ringrazia il Ministero della Salute per il finanziamento ricevuto (RF-2010-2309921)*



## ***Efficacia di lacosamide in una paziente con displasia corticale e crisi focali con alterazione della coscienza***

*F. Marrama, M. Assogna, A. Castelli, G. Cola, F. Izzi, C. Liguori, M. Pierantozzi, G. Sancesario, N.B. Mercuri*

*Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Paziente di 23 anni con storia di epilessia sintomatica secondaria a displasia corticale del lobo temporale destro, esordita nel 2007 con crisi tonico-clonica secondariamente generalizzata e da allora in terapia con topiramato al dosaggio iniziale di 50 mg/die. Tale farmaco veniva progressivamente incrementato fino al dosaggio di 100 mg x 2/die, con l'ultimo aumento effettuato nel 2016 in conseguenza di un episodio critico secondariamente generalizzato. La paziente risultava da allora libera da crisi.

Nel settembre 2017 la paziente veniva ricoverata presso il nostro reparto per insorgenza, in corso di rialzo febbrile, di episodi subentranti di distacco dall'ambiente in associazione ad automatismi oro-buccali, della durata inferiore al minuto.

L'EEG d'ingresso permetteva la registrazione di un episodio critico focale con attività a partenza dalle regioni fronto-temporali di destra. La RM encefalo eseguita durante il ricovero confermava il noto quadro di displasia corticale.

Per il persistere delle crisi per circa 3 giorni, a frequenza plurigiornaliera ed in assenza di febbre, veniva iniziata terapia orale con lacosamide, titolata fino al dosaggio di 200 mg x 2/die, con progressivo controllo delle crisi e progressivo miglioramento del quadro elettroencefalografico, il quale ad un controllo a distanza di 3 mesi non mostrava la presenza di grafoelementi parossistici.

Il nostro caso evidenzia come la lacosamide, in una paziente con epilessia nota già controllata dalla precedente terapia farmacologica ma precipitata da un intercorrente episodio febbrile, sia risultata efficace nella risoluzione del quadro clinico, permettendo di ritardare o addirittura di evitare il ricorso alla chirurgia.

### ***Bibliografia***

- 1. Scott LJ. "Lacosamide: A Review in Focal Seizures in Patients with Epilepsy", *Drugs*; 2015 Dec; 75(18):2143-54.*
- Nemes AD et al. "Treatment with lacosamide impedes generalized seizures in a rodent model of cortical dysplasia", *Epilepsia*; 2017 Oct; 58(10):1755-1761.*
- 2. Kellinghaus C "Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety", *Ther Clin Risk Manag*; 2009 Sep; 5: 757-766.*



## ***Anomalie epilettiformi intercritiche di difficile interpretazione in paziente adulto con crisi psicogene***

*G. Mastroianni<sup>1,2</sup>, M. Ascoli<sup>1,2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1,2</sup>, G. Ferrigno<sup>1,2</sup>, G.G. Tripodi<sup>1</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, C. Sueri<sup>1</sup>, D. Branca<sup>1</sup>, L. Arcudi<sup>3</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia, Catanzaro*

<sup>3</sup>*Unità Operativa di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

Le crisi psicogene (PNES) possono presentarsi isolate o anche in pazienti con epilessia; inoltre, fino al 18% di pazienti con PNES isolate presentano anomalie EEGrafiche infracliniche, non specifiche e prive di valenza clinica.

Presentiamo il caso di una giovane donna con frequenti e prolungate anomalie parossistiche intercritiche e crisi psicogene. La paziente (anamnesi familiare e fisiologica negative) subiva, a 22 anni, un'aggressione fisica con profonda ferita al collo. Da allora si verificavano episodi a semeiologia variegata: alcuni caratterizzati da sensazione epigastrica ascendente, cefalea periorbitaria destra e vomito; altri con "tremori diffusi agli arti" di durata fino a 2 ore senza riferita turba del contatto. Per uno di questi ultimi, a 24 anni, giungeva alla nostra osservazione: un EEG in veglia ed uno in sonno mettevano in evidenza frequenti treni di onde delta angolari miste a punte-onda, simmetriche e sincrone, a sede bifrontale, con tendenza alla diffusione, della durata di 3-7 secondi, non associate a manifestazioni cliniche. La RM encefalo era negativa. Persistendo il sospetto di PNES, veniva effettuato test di induzione/soppressione in video-EEG, risultato positivo.

Questo caso illustra la difficoltà che talora si può riscontrare nella diagnosi di PNES quando si esamina il solo tracciato EEG intercritico in cui possono essere presenti anomalie epilettiformi senza significato diagnostico, anche in pazienti adulti.

### *Bibliografia*

- 1. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Singh DD, Elger CE. Epilepsia. 2002 Sep;43(9):1013-20.*
- 2. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? So EL. J Clin Neurophysiol. 2010 Aug;27(4):229-38.*



## *Il significato clinico della malrotazione ippocampale nell'epilessia: revisione sistematica della letteratura e metanalisi*

C. Mutti<sup>1</sup>, Y. Bartolini<sup>1</sup>, G. Bernabè<sup>1</sup>, L. Parrino<sup>1,2</sup>, E. Sasso<sup>1,2</sup>, A. Odone<sup>1,4</sup>, F. Ormitti<sup>3</sup>, G. Crisi<sup>3</sup>, I. Florindo<sup>2</sup>, L. Zinno<sup>2</sup>, A.E. Vaudano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

<sup>2</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

<sup>3</sup>U.O.C. Neuroradiologia, Dipartimento Diagnostico AOU Parma

<sup>4</sup>School of Medicine, University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

L'incompleta inversione dell'ippocampo (IHI) rappresenta un'anomalia di sviluppo e maturazione ippocampale il cui reale significato epilettogeno resta da determinarsi. Non esiste ad oggi una revisione della letteratura che abbia valutato la correlazione della malrotazione con l'epilessia.

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura secondo il PRISMA statement guidelines, cercando entro due database (Embase e Pubmed) articoli inerenti la presenza di IHI nell'epilessia. Partendo da un totale di 3601 abstracts abbiamo incluso nell'analisi definitiva 8 full-text. Il nostro primo obiettivo era di definire la prevalenza di epilessia nei soggetti con IHI. Quali obiettivi secondari abbiamo analizzato la prevalenza e la lateralizzazione della malrotazione nei due gruppi (epilettici vs non epilettici), la correlazione clinico-EEG nei soggetti epilettici con IHI e il fenotipo clinico nei pazienti epilettici con IHI.

Il 63,8% dei soggetti con malrotazione è affetto da epilessia. La prevalenza generale di IHI è sostanzialmente sovrapponibile tra soggetti sani ed epilettici (8,3% vs 7,7%). Nel 66,3% dei casi l'ippocampo malrotato si localizza a sinistra. Non in tutti i casi si documenta una correlazione clinico-EEG univoca.

L'IHI appare pertanto un riscontro radiologico relativamente raro, ma, laddove presente, con elevato potere epilettogeno. Non è attualmente possibile definire con chiarezza se si tratti di un'anomalia epilettogena di per se o se possa configurare un hallmark radiologico di una più complessa anomalia di maturazione cerebrale occulta, predisponente all'epilettogenesi.

### *Bibliografia*

1. P.Barsi, J. KenØz D. Solymosi A.Kulin P. Halusz G. Rùsonyi J. Janszky A. Kalóczkai G. Barcs M. Neuwirth E. Paraicz Z. Siegler M. Morvai J. Jerney, M. Kassay A. Altmann . Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity *Neuroradiology* (2000) 42: 339±345
2. MH Tsai et al. Hippocampal malrotation is an anatomic variant and has no clinical significance in MRI *negative temporal lobe epilepsy Epilepsia* 57(10): 1719-1728, 2016 doi: 10.1111/epi.13505



## ***Efficacia e tollerabilità di Perampanel nel trattamento in “add-on” di pazienti con epilessia farmaco-resistente: l’esperienza udinese***

*A. Nilo, A. Vogrig, F. Bevilacqua, P. Dolso, G.L. Gigli, M. Valente*

*Clinica Neurologica e di Neuroriabilitazione, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Univeritaria Integrata di Udine, Università degli studi di Udine*

Perampanel, antagonista non competitivo e selettivo del recettore del glutammato AMPA, è utilizzato come farmaco in “add-on” nelle epilessie focali e generalizzate<sup>1</sup>. Obiettivo dello studio è stato valutare nel nostro centro efficacia e tollerabilità di perampanel nei pazienti con epilessia farmaco-resistente.

Studio retrospettivo di 33 pazienti farmaco-resistenti (ILAE, 2010) (20 femmine, 13 maschi, tra i 20 e 65 anni) suddivisi in 2 gruppi con diagnosi o meno di epilessia del lobo temporale (ELT). A partire da un dosaggio iniziale di 2 mg/die, la dose ottimale è stata raggiunta in base alla singola efficacia e tollerabilità con incrementi settimanali di 2 mg. Il periodo di osservazione è stato pari a 6 mesi di trattamento.

Il 67% dei pazienti è migliorato nella frequenza delle crisi con una riduzione del 60% nel gruppo ELT e del 65% nel gruppo non-ELT. Il 45% dei pazienti ha presentato una riduzione pari o superiore al 50% (44% gruppo ELT; 47% gruppo non-ELT), con 5 pazienti liberi da crisi (15%). Inoltre l’efficacia è stata maggiore nei pazienti in cui perampanel è stato aggiunto a farmaci non induttori (74%). 10 pazienti hanno riferito effetti collaterali: irritabilità (60%), vertigini/disequilibrio (40%) e sonnolenza (30%). In 7 pazienti (21%) il farmaco è stato sospeso: in 6 casi per inefficacia, in 1 caso per scarsa tollerabilità.

I dati ottenuti, seppur su piccolo campione, confermano l’efficacia di perampanel nelle forme severe di epilessia farmaco-resistente, in particolare in assenza di concomitanti farmaci induttori; ottima è stata anche la tollerabilità, in linea con i dati di letteratura 2,3.

### ***Bibliografia***

- 1. Frampton JE. Perampanel: a review in drug-resistant epilepsy. Drugs 2015; 75 (14): 1657-68.*
- 2. Steinhoff BJ, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. Epilepsia, 2013; 54(8): 1481-9.*
- 3. Maurousset A, De Toffol B. Long-term experience with perampanel in refractory epilepsy: experience at tertiary epilepsy care center in Tours. Epilepsy Behav, 2018; S1525-5050(17):31085-5.*



## ***Disabilità cognitiva in pazienti con trauma cranico: encefalopatia epilettica post traumatica***

*D. Passarelli<sup>^</sup>, I. Ragazzini<sup>o</sup>, A.R. Guidi<sup>^</sup>, V. Casadei<sup>\*</sup>*

<sup>^</sup> UOC Neurologia AUSL Romagna - sede di Ravenna

<sup>o</sup> Frequentatore UOC Neurologia - sede di Bologna

<sup>\*</sup> SAA, Dipartimento Cure Primarie, Neurologia- AUSL Romagna sede di Ravenna

Due pazienti con encefalopatia post traumatica ed in terapia anticomiziale per episodi convulsivi post trauma, hanno presentato miglioramento clinico con riacquisizione delle autonomie in seguito a rivalutazione della terapia anticomiziale dopo follow-up clinico, video EEG e valutazione neuropsicologica.

I Pazienti :MS 62 aa: riporta a 57 aa (2013) trauma cranico con focolai contusivi. Inizia terapia anticomiziale per la comparsa episodi convulsivi. Presenta progressivo deterioramento cognitivo, stato di agitazione ed aggressività. pz. 2 G.L 70 aa: a 44 aa (1992) presenta emorragia cerebrale da rottura di aneurisma: non evidenti esiti. 51 aa (1999) riporta trauma cranico con focolai contusivi. Compare deterioramento cognitivo con perdita delle autonomie. In terapia anticomiziale dall'immediato post trauma. Giungono all'ambulatorio epilessia rispettivamente (MS) aprile 2015 per rivalutazione terapia G.L. e ottobre 2014 (G.L.) in seguito alla comparsa di crisi nonostante terapia anticomiziale. Eseguono EEG video, con contemporanea e test neuropsicologici prima e dopo modificazione della terapia.

La video -EEG ha permesso di identificare episodi parossistici elettro-climici a minima su un pattern EEG rallentato in assenza di evidenti anomalie irritative. Dopo modificazione della terapia i pazienti hanno presentato importante miglioramento clinico con recupero delle autonomie, testimoniato dalla valutazione neuropsicologica e da una buona riorganizzazione dell'attività EEG.

Traumi cranici gravi, determinano una encefalopatia post traumatica: condizione cronica evolutiva. In quest'ambito, il "recupero" nei pazienti osservati suggerisce che i disturbi presentati fossero espressione di un encefalopatia epilettica post traumatica con crisi misconosciute e non adeguatamente trattate.

### *Bibliografia*

- 1. Lancet Neurol. 2017 Oct;16(10):813-825. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30279-X. Epub 2017 Sep 12. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. Wilson L1, Stewart W2, Dams-O'Connor K3, Diaz-Arrastia R4, Horton L5, Menon DK6, Polinder S7.*
- 2. Postepileptic seizure PTSD: A very rare psychiatric condition in patients with epilepsy. Labudda K, Illies D, Bien CG, Neuner F. Epilepsy Behav. 2018 Jan;78:219-225. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.043. Epub 2017 Nov 7.*



## *Il Bromuro di Potassio nella Sindrome di Dravet e nella sindrome di Lennox-Gastaut: un'opzione sottovalutata?*

*M. Perulli, I. Contaldo, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, S. Lucibello, E. Musto, Ch. Dravet, D. Battaglia*

*Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Nonostante il Bromuro di Potassio(KBr) abbia recentemente riguadagnato attenzione grazie alla sua efficacia nella Sindrome di Dravet(DS)<sup>1</sup>, si tratta ancora di un farmaco poco utilizzato. Per la Sindrome di Lennox-Gastaut(LGS) sono stati pubblicati solo dati aneddotici e poco recenti<sup>2</sup>. Lo scopo del nostro studio era di valutare efficacia e sicurezza del KBr in pazienti con DS e LGS.

Studio retrospettico su una serie di 20 pazienti con Sindrome di Dravet(6) e LGS(14) trattati con KBr tra marzo-2009 e dicembre-2017. Abbiamo usato diari delle crisi per valutarne l'efficacia a 3-6-12- 24 mesi. In tutti sono stati monitorati effetti collaterali e cloremia.

La durata del trattamento è stata di 2mesi-5,3 anni (mediana 2,9anni). Il Bromuro è stato titolato fino a una dose mediana di 38mg/Kg (range 15-85mg/Kg). A 3 mesi 15 dei 19 pazienti avevano ottenuto una riduzione significativa delle crisi (>50%). Questa riduzione persisteva in 11/16 a 6 mesi, 7/13 a 12 mesi, 4/8 a 24 mesi. Dei 10 pazienti che avevano presentato stato epilettico nei 3 mesi prima del Bromuro solo uno ha presentato uno stato epilettico non convulsivo durante il trattamento. Cinque dei 20 pazienti hanno presentato effetti collaterali (rash acneiforme e sonnolenza), con interruzione del trattamento in 2. Tutti i pazienti hanno presentato ipercloremia spuria che ben correlava con la dose di KBr assunta, come descritto da altri autori<sup>3</sup>.

A dosi relativamente basse, il KBr è un'opzione sicura ed efficace non solo nella Sindrome di Dravet ma anche nella Sindrome di Lennox-Gastaut.

### *Bibliografia*

- 1. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger G. Bromide in patients with SCN1A -mutations manifesting as dravet syndrome. Neuropediatrics. 2012;43(1):17-21. doi:10.1055/s-0032-1307454.*
- 2. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. J Child Neurol. 1990;5(1):65-67.*
- 3. Chegondi M, Totapally BR. Spurious Hyperchloremia and Negative Anion Gap in a Child with Refractory Epilepsy. Case Reports Crit Care. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7015463.*



## ***Efficacia e Tollerabilità del Perampanel in pazienti con Malattia di Lafora***

*N. Pilolli, T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, E. Carapelle, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi*

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

Iniziali segnalazioni in letteratura hanno suggerito una possibile efficacia del Perampanel (PER) nella Malattia di Lafora. Abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità del PER sul tipo di crisi epilettiche in pazienti con Malattia di Lafora.

Abbiamo studiato 5 pazienti (3 M, 2 F, età media 20.4 anni, range 17-23) con Malattia di Lafora in terapia con PER, valutando il tipo di crisi epilettiche prima dell'inizio del trattamento ed ogni tre mesi successivi, e gli eventuali effetti collaterali. I pazienti presentavano principalmente crisi tonico-cloniche/vibratorie e crisi miocloniche.

Prima dell'introduzione del PER il numero degli antiepilettici assunti è stato in media di 6 (range 4-9), mentre il numero medio in terapia concomitante è stato di 2,8 (range 2-4). Dopo l'introduzione a 2 mg/die, la dose massima raggiunta del PER è stata in media di 7.2 mg/die (range 4-12). La durata media di terapia è stata di 12.8 mesi (range 3-32). Due pazienti (40%) hanno manifestato al dosaggio medio di 6 mg/die (range 4-8) effetti collaterali (in uno comparsa di aggressività in concomitante terapia con levetiracetam, in uno vertigini). Un paziente ha interrotto il trattamento dopo 5 mesi per l'insorgenza di aggressività. La risposta al trattamento con riduzione > 50% delle crisi tonico-cloniche/vibratorie si è verificata in 2 pazienti (40%), mentre con riduzione < 50% delle crisi in un paziente (20%). In nessuno dei pazienti si è verificato un miglioramento sulle crisi miocloniche.

Nella nostra casistica il PER risulta avere una peculiare efficacia sulle crisi tonico-cloniche/vibratorie.

### ***Bibliografia***

- 1. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and Tolerability of Perampanel in Ten Patients with Lafora Disease. Epilepsy & behavior : E&B. 2016;62:132-135.*
- 1. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). Schorlemmer K, et al. Epilepsy Behav Case Rep. 2013; 1:118-21. Epub 2013 Aug 16.*
- 3. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. Dirani M. et al. Epilepsy Behav Case Rep. 2014; 2:164-6. Epub 2014 Sep 29.*



***Sicurezza ed efficacia di Eslicarbazepina acetato come terapia di add-on in pazienti con epilessia focale refrattaria, in un contesto di real-world***

*F. Rinaldi, G. De Maria*

*Centro regionale per L'epilessia, Spedali civili di Brescia, Brescia*

Valutare l'efficacia e la tollerabilità di Eslicarbazepina acetato (ESL), un inibitore dei canali del sodio voltaggio dipendenti, nel trattamento in add-on di pazienti adulti con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione.

Studio prospettico, open-label, osservazionale condotto in pazienti reclutati da Aprile 2014 a Dicembre 2017 presso il Centro Regionale per l'Epilessia del nostro ospedale. Il follow-up è durato 1 anno con visite di controllo trimestrali. All'inizio del trattamento i pazienti assumevano in media 2,62 AED.

Sono stati arruolati 32 pazienti (M/F= 13/19). L'età media era 45,5 anni, con una durata media di malattia di 28,8 anni.

Dopo 12 mesi di terapia, 25% dei pazienti ha riportato una riduzione della frequenza delle crisi di almeno il 50%; 3 (9,4 %) erano seizure-free. Sette (21,9 %) hanno riportato una riduzione di meno del 50%. La dose media era 800 mg.

Otto pazienti hanno riscontrato effetti collaterali, più frequentemente cefalea (3 pazienti) e vertigini (3 pazienti).

Sei (18,7 %) pazienti hanno ridotto o sospeso almeno un altro AED. La retention rate a 12 mesi è stata del 63%;

Dieci (31,5%) hanno sospeso ESL per mancanza di efficacia, e 2 (6,3%) per effetti collaterali.

L'aggiunta di ESL può determinare significativi miglioramenti, o libertà da crisi, in circa il 25% dei pazienti con epilessia focale refrattaria. Tale terapia appare ben tollerata e sicura.

***Bibliografia***

1. European Medicines Agency. Zebinix (eslicarbazepine acetate): EU summary of product characteristics. 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 13 Jun 2014.

2. Elger C, Hala' sz P, Maia J, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009;50(3):454-63.

3. Keating GM et al. Eslicarbazepine acetate: a review of its use as adjunctive therapy in refractory partial-onset seizures. *CNS Drugs*. (2014)



## ***Gestione Clinica del Paziente con Epilessia e Disabilità Cognitiva Grave***

*D. Serino<sup>1</sup>, A. Russo<sup>2</sup>, P. Striano<sup>3</sup>, R. Dilella<sup>4</sup>, E. Briatore<sup>5</sup>, M. Carpentieri<sup>6</sup>, E. Cocì<sup>7,8</sup>, F. Fioretto<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O. Neuropsichiatria Infantile – Dipartimento Interaziendale Materno-Infantile, ASL CN1 - Cuneo*

<sup>2</sup>*U.O. Neurologia Pediatrica – IRCCS Ospedale Bellaria – Bologna*

<sup>3</sup>*U.O. Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari – Università di Genova - IRCCS G. Gaslini – Genova*

<sup>4</sup>*U.O. Neurofisiopatologia – Dipartimento di Scienze Neurologiche - IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano*

<sup>5</sup>*U.O. Neuropsichiatria Infantile – Dipartimento Interaziendale Materno-Infantile – Ospedale S. Croce e Carle – Cuneo*

<sup>6</sup>*U.O. Neurologia Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona - Salerno*

<sup>7</sup>*Centro di Pediatria Sociale e Neurologia Pediatrica, Ospedale generale di Celle - Celle (Germania)*

<sup>8</sup>*Centro di Neurologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Bochum - Bochum (Germania)*

Le difficoltà logistiche e cliniche nella gestione dei pazienti con epilessia e disabilità cognitiva grave richiedono grande attenzione rispetto all'efficienza dell'iter diagnostico e terapeutico. Obiettivo dello studio è determinare l'efficienza degli interventi clinici routinariamente intrapresi in questa popolazione.

Analisi retrospettiva degli accessi effettuati da pazienti con epilessia e ritardo mentale severo o profondo di età compresa fra 4 e 18 anni, afferenti ai Centri partecipanti dal 2010 al 2016. Sono stati analizzati prescrizione di EEG e di esami di laboratorio, motivazione delle prescrizioni, conseguenze cliniche degli esiti e modifiche terapeutiche effettuate durante gli accessi.

Sono stati analizzati 162 accessi di 59 pazienti. Sono stati prescritti 124 EEG e 122 dosaggi ematici di farmaci antiepilettici (FAE). Il 73% degli EEG era di "controllo". Fra questi il 68% non ha portato ad esiti diagnostico/terapeutici. Per il 73% dei restanti vi era evidenza anamnestica di scarso controllo delle crisi già prima dell'esame. Il dosaggio ematico di FAE è stato prescritto nel 92% dei casi come "controllo" e nel restante 8% per riacutizzazione delle crisi o comparsa di effetti indesiderati. Modifiche alla terapia hanno portato a miglior controllo delle crisi nel 49% degli accessi. Tali modifiche vengono effettuate nel 76% dei casi per evidenza anamnestica di scarso controllo delle crisi e nel 18% quale esito di indagini diagnostiche.

Molte delle indagini routinariamente prescritte sembra avere uno scarso impatto clinico, mentre revisioni dello schema terapeutico portano a beneficio in quasi la metà dei casi.



## ***Perampanel in associazione a diverse classi di antiepilettici: esistono strategie terapeutiche preferibili?***

*C. Sueri<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, V. Cianci<sup>1</sup>, G. Ferrigno<sup>2</sup>, S. M. Cavalli<sup>2</sup>, M. Ascoli<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria*  
<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro*

Il perampanel (PER) è un antagonista selettivo dei recettori AMPA. Il profilo farmacocinetico favorevole e il peculiare meccanismo d'azione rendono PER un'opzione terapeutica aggiuntiva in pazienti epilettici di età  $\geq 12$  anni con crisi focali o generalizzate tonico-cloniche (1). Scopo dello studio è valutare se l'utilizzo di PER in associazione con sodio-bloccanti o con altre classi di antiepilettici influisca sull'efficacia e tollerabilità della terapia.

Abbiamo arruolato retrospettivamente tutti i pazienti con epilessia trattati con PER come terapia aggiuntiva nel nostro Centro. Sono stati considerati: età, sesso, durata del follow-up con PER, terapia antiepilettica concomitante, risposta al trattamento (libertà da crisi o responder con riduzione di almeno il 50% della frequenza critica), tollerabilità (proporzione di pazienti che sospendevano PER a causa di eventi avversi). I pazienti sono stati divisi in due gruppi sulla base della concomitante assunzione di sodio-bloccanti e le differenze sono state valutate con test esatto di Fisher.

Sono stati inclusi 41 pazienti (18 M, età mediana 44 anni, range 14-79), follow-up mediano 6.5 mesi (range 0-30). Di questi, 31 (75,6%) erano in terapia con sodio-bloccanti e 10 (24,4%) con altre classi di farmaci. Non vi erano significative differenze in termini di efficacia (libertà da crisi: 3 vs. 2,  $p=0,58$ ; responder: 7 vs. 1,  $p=0,7$ ). Similmente, la tollerabilità dei differenti regimi terapeutici era sovrapponibile (sospensione PER per eventi avversi: 8 vs. 2,  $p=1,0$ ).

L'efficacia e la tollerabilità di PER persistono indipendentemente dai farmaci antiepilettici usati in associazione. Questo testimonia la versatilità e la facilità di utilizzo di PER.

### *Bibliografia*

1. *Frampton JE. Perampanel: A Review in Drug-Resistant Epilepsy. Drugs 2015;75:1657-68.*



***Eslicarbazepina acetato in pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente afferenti al Centro dell'Epilessia dell' AOU Federico II di Napoli: analisi di efficacia e tollerabilità***

*R. Tonziello, S. Troisi, A. Coppola, F. Saccà, L. Bilo, P. Ruosi*

*U.O.C. Neurologia – Centro Epilessia, Azienda Ospedaliera Universitaria – Federico II di Napoli*

L'Eslicarbazepina acetato (ESL) appartiene alla terza generazione delle dibenzazepine con azione di blocco sul canale del sodio voltaggio dipendente.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare, retrospettivamente, l'efficacia e la tollerabilità dell'ESL in add on in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente dopo 12 mesi di trattamento.

I dati analizzati hanno tenuto in considerazione: dati anagrafici, eziologia, caratteristiche EEG. La frequenza media delle crisi è stata valutata al tempo basale e a 12 mesi.

Dei 19 pazienti afferenti al nostro Centro ed in terapia con ESL in add on 8 sono stati esclusi dalla valutazione per insufficiente follow-up (< 12 mesi). I soggetti considerati sono pertanto 11 pazienti. L'efficacia dell'ESL è stata valutata in relazione alla percentuale di pazienti con una riduzione delle crisi  $\geq 50\%$  (responders) e la sua tollerabilità in relazione all'incidenza e alla gravità di reazioni avverse (ADRs) e di drop-out.

L'ESL è stata introdotta alla posologia iniziale di 400 mg/die e via via aumentata fino ad una dose massima ben tollerata di 1600 mg/die.

Dopo 12 mesi di trattamento 9 su 11 pazienti (81%) hanno presentato una riduzione delle crisi  $> 50\%$ , in particolare 3 sono divenuti seizure free; si segnala peraltro che nessuno degli 11 ha sospeso il trattamento non avendo presentato effetti collaterali rilevanti e/o persistenti.

La nostra casistica, sia pur numericamente esigua e con un breve follow-up, conferma la significativa efficacia di ESL come add-on nell'epilessia focale farmacoresistente insieme ad una sua più che discreta tollerabilità.

***Bibliografia***

- 1. Zaccara et al. "Clinical utility of eslicarbazepine: current evidence." Drug design, development and therapy" (2015).*
- 2. Willems, Laurent M., et al. "Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence." Expert review of clinical pharmacology (2017).*
- 3. Correia, Fernando D., et al. "Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study." (2014).*



***Esperienza in un centro di terzo livello con l'uso del Perampanel in add-on in pazienti adulti***

*G. Vatti, G. Tumminelli, C. Manfredi, D. Marino, L. Insana, B. Pucci*

*UOS Epilettologia e Medicina del Sonno, DAI Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena*

Valutare l'efficacia e la tollerabilità del Perampanel (PRP) come terapia aggiuntiva in pazienti epilettici afferenti a un centro di terzo livello.

Abbiamo effettuato uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione di pazienti adulti affetti da epilessia focale, multifocale, o generalizzata e trattati con perampanel in add-on.

Sono stati inclusi 50 pazienti con follow up di almeno 6 mesi: età al momento dell'introduzione del PRP  $43 \pm 16$  anni, età d'esordio delle crisi  $17 \pm 16$  anni, durata di malattia  $26 \pm 16$  anni. Il 60% dei pazienti era affetto da epilessia focale, il 20% da epilessia focale con secondaria generalizzazione tonico-clonica, il 6% da epilessia multifocale, il 6% da epilessia generalizzata e l'8% da una forma indeterminata. La dose media nei pazienti con farmaco in corso al follow-up è di 8 mg. Il farmaco si è dimostrato efficace (scomparsa della secondaria generalizzazione o riduzione della frequenza delle crisi superiore al 50%) nel 56% dei pazienti. Abbiamo riscontrato una correlazione inversa tra efficacia e durata di malattia. Non sono state riscontrate invece variazioni dell'efficacia in relazione all'associazione con altri farmaci. Il farmaco è stato sospeso nel 40% dei pazienti per inefficacia o comparsa di effetti collaterali. Il 54% dei pazienti ha lamentato almeno un effetto collaterale. Il più frequente è costituito da vertigini e/o instabilità posturale (30% dei pazienti) seguito da sonnolenza e/o astenia (14%), alterazioni comportamentali/agitazione (8%), incremento ponderale (6%), senso di confusione (2%).

Il PRP è un farmaco promettente nella pratica clinica, soprattutto nelle forme focali con secondaria generalizzazione e nei pazienti con breve durata di malattia.



## ***Effetto del perampanel in add-on sul controllo delle crisi, sulla cognizione, sulla qualità di vita e sull'umore in pazienti con tumore cerebrale e epilessia: dati preliminari***

A. Zarabla<sup>1</sup>, A. Maialetti<sup>2</sup>, D. Giannarelli<sup>2</sup>, V. Villani<sup>3</sup>, T. Koudriavtseva<sup>3</sup>, A. Fabi<sup>4</sup>, M. Maschio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro per la Cura dell'Epilessia Tumorale, UOSD Neurologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

<sup>2</sup>Unità di Biostatistica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

<sup>3</sup>UOSD Neurologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

<sup>4</sup>Unità Oncologia, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

La scelta del farmaco antiepilettico in pazienti con epilessia tumorale (ET) dovrebbe essere guidata da molteplici fattori, quali l'efficacia sul controllo delle crisi, la tollerabilità del trattamento e le possibili interazioni farmacologiche. Perampanel (PER) è un nuovo farmaco antiepilettico, indicato come add-on per il trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione. Scopo dello studio è valutare l'efficacia clinica, la tollerabilità, l'effetto sulla qualità di vita, sulla cognizione e sull'umore della terapia con PER in add-on per 6 mesi in pazienti con ET.

Al basale e al follow-up finale (6 mesi) i pazienti sono stati sottoposti ad esame neurologico, calcolo frequenza crisi, valutazione eventi avversi, somministrazione batteria test neuropsicologici, di qualità di vita e scale di valutazione comportamentali. Dose iniziale di PER è stata 2 mg/die.

Ad oggi abbiamo reclutato 17 pazienti (14 F; età media 49 anni): undici gliomi di alto grado, sei gliomi di basso grado. Nove in chemioterapia. Sette crisi parziali semplici, cinque parziali complesse e cinque con secondaria generalizzazione. Otto in monoterapia con antiepilettici. Il numero medio di crisi nel mese precedente l'introduzione di perampanel era 12.8. Dei 12 pazienti che hanno terminato lo studio, 5 liberi da crisi, 7 riduzione  $\geq$  50% (numero medio crisi/mese 0.16). Un solo paziente ha sospeso il PER per effetti collaterali. La valutazione neuropsicologica è in corso.

I dati preliminari indicano che il PER in add-on sembra avere una buona efficacia sul controllo delle crisi e una discreta tollerabilità in pazienti con ET.

### ***Bibliografia***

1. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuroparmacol* 2012; 10(2):124-33

2. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl.9):97-104

3. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78:1408-15



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*GENETICA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



***Una nuova c132-134del mutazione nella malattia di Unverricht-Lundborg e revisione della letteratura dei pazienti con eterozigosi composta***

*G. Assenza\*, E. Gennaro†, M. Tombini\*, V. Di Lazzaro\**

*\*Unità di Neurologia, Neurofisiologica e Neurobiologia, Policlinico Universitario campus biomedico di Roma, Roma*

*†Genetic Laboratory, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

La malattia di Unverricht-Lundborg o epilessia mioclonica progressiva di tipo 1 (EPM1) è una malattia autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene della cistatina B (CSTB), situato sul cromosoma 21q22.3. La mutazione più comune è un'espansione di ripetizione dodecamerica instabile (CCCCGCCCGCG), mentre altri tipi di mutazioni sono rari. Tra queste, sono descritte le mutazioni eterozigoti composte che spesso inducono un fenotipo più severo di quello della ripetizione dodecamerica omozigote. Segnaliamo due fratelli (un maschio e una femmina), affetti da mutazioni eterozigote composta, portatori di una nuova mutazione di delezione di tre nucleotidi nell'esone 2 del gene CSTB in posizione 132-134 della sequenza di codifica (c.132-134del) dell'allele che non include la ripetizione dodecamerica. Questa mutazione provoca la perdita di due residui di amminoacidi e inserimento di una asparagina nella posizione 44 (p.Lys44\_Ser45delinsAsn). I nostri pazienti presentavano un quadro clinico molto diverso l'uno rispetto all'altro. Il paziente maschio aveva un mioclono grave, epilessia resistente ai farmaci e comorbidità psichiatrica, mentre la sorella aveva solo crisi convulsive molto rare e sporadiche mioclonie al risveglio. La revisione della letteratura circa i pazienti EPM1 eterozigoti composti conferma una differenza fenotipiche legata al genere, con le donne che hanno sintomi meno gravi rispetto ai pazienti di sesso maschile. Questi dati portano all'ipotesi di complessi fattori legati al genere che interagiscono con l'espressività della CSTB in pazienti con EPM1.



## ***Correlazione tra genotipo e caratteristiche clinico-radiologiche in pazienti con encefalopatia epilettica da mutazione CDKL5***

*A. Ferretti<sup>1,2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, M.C. Rossi Espagnet<sup>3</sup>, L. de Palma<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. Terracciano<sup>4</sup>, I. Pizzolorusso<sup>1,5</sup>, P. Parisi<sup>2</sup>, D. Longo<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale e Organi di Senso, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>4</sup>*Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>5</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche di Base Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari*

Le mutazioni del CDKL5 sono state divise in 4 categorie predittive di conseguenze strutturali e funzionali della proteina omonima: 1) varianti con loss of function del dominio catalitico prima dell'aminoacido 172 o delezione del gene; 2) varianti missense/in-frame del dominio catalitico; 3) varianti nonsense o frameshift tra l'aminoacido 172 e 781; 4) varianti oltre l'aminoacido 781. Scopo dello studio è valutare la presenza di correlazione tra i dati clinico-neuroradiologici e le mutazioni CDKL5.

Sono stati inclusi 11 pazienti (10 femmine) con mutazione CDKL5 divisi nelle 4 categorie e sono stati raccolti dati clinici, EEGrafici, neuroradiologici e genetici.

Tutti i pazienti hanno presentato esordio dell'epilessia prima dei 2 mesi, disabilità intellettiva grave, stereotipie. In tutti i pazienti le crisi erano polimorfe (spasmi epilettici, crisi focali, toniche, miocloniche). Riguardo al genotipo, tre pazienti rientravano nella categoria 1, di cui due presentavano reperti neuroradiologici nella norma e un paziente segni di atrofia cerebrale e iperintensità T2 aspecifiche della sostanza bianca. Un paziente rientrava nella categoria 2: atrofia cerebellare. Sette pazienti erano compresi nella categoria 3: due con risonanza cerebrale nella norma, tre con iperintensità dei gangli della base e atrofia cerebrale, uno con alterazioni aspecifiche del corpo calloso. Nessun paziente presentava mutazioni oltre l'aminoacido 781.

Non abbiamo individuato una correlazione tra categorie genotipiche e reperti neuroradiologici. Sono necessari studi multicentrici per meglio caratterizzare i reperti neuroradiologici e le loro correlazioni con i dati clinico-genetici al fine di migliorare le conoscenze delle funzioni del CDKL5.

### *Bibliografia*

*1. Fehr S, Leonard H, Ho G, et al. There is variability in the attainment of developmental milestones in the CDKL5 disorder. J Neurodev Disord. 2015;7:2.*

*2. Fehr S, Wong K, Chin R, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. Neurology. 2016;87:2206-2213.*



## ***Studio elettro-clinico di una famiglia con Epilessia focale e Mutazione in NPRL3***

*A. Lalla<sup>1</sup>, T. Martino<sup>1</sup>, M.T. Di Claudio<sup>1</sup>, N. Pilolli<sup>1</sup>, E. Carapelle<sup>1</sup>, A. Sabetta<sup>1</sup>, C. Avolio<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>2,3</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>, P. Tinuper<sup>2</sup>, F. Bisulli<sup>2</sup>, G. d'Orsi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna*

<sup>3</sup>*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Unità Operativa di Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna*

Introduzione: recentemente è stato dimostrato il coinvolgimento dei geni del complesso GATOR in epilessie focali familiari con displasie corticali. Descriviamo le caratteristiche elettro-cliniche di una famiglia con epilessia focale e mutazione in NPRL3.

Famiglia con 4 generazioni (19 membri) e 7 affetti (4F e 3M), sottoposti ad uno studio elettro-clinico e genetico per mutazioni del pathway di mTOR.

La probanda, 18 anni, presenta dall'età di un anno una epilessia focale farmaco-resistente associata a lieve deficit cognitivo. Registrazioni video-EEG/poligrafiche hanno documentato la presenza di ripetitive anomalie epilettiformi sulle derivazioni fronto-centrali di sinistra, accentuate dal sonno, con documentazione di episodi critici morfeici caratterizzati da cefalo-versione destra, irrigidimento con scosse dell'arto superiore destro. Una RM encefalo 3T è risultata nella norma, una fMRI cerebrale ha documentato una attivazione dell'area motoria destra durante il finger tapping, una PET cerebrale 18FDG ha mostrato un ipometabolismo fronto-temporale di sinistra. La madre, 45 anni, presenta una epilessia focale farmaco-resistente con crisi a semiologia visiva ed anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporo-occipitali di sinistra. La nonna materna, 75 anni, presenta una epilessia focale con allucinazioni uditive complesse e anomalie epilettiformi sulle derivazioni temporali di destra. I restanti affetti hanno presentato occasionali crisi tonico-cloniche generalizzate in età infantile-giovanile. E' stata documentata negli affetti una mutazione in NPRL3 p.Q101 (GATOR1 relata).

Le caratteristiche elettro-cliniche della nostra famiglia suggeriscono una epilessia focale con foci variabili. Alla luce del pattern elettro-clinico e della mutazione in NPRL3, è ipotizzabile la presenza di anomalie corticali diagnosticabili esclusivamente con analisi istologica tissutale.

### *Bibliografia*

1. Weckhuysen S. et al. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 57 (6):994-1003, 2016.



## *Targeted-Resequencing nella diagnosi molecolare di pazienti epilettici*

R. Minardi<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, S. Baldassari<sup>1</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>, L. Caporali<sup>1</sup>, V. Carelli<sup>1,2</sup>, R. Michelucci<sup>1</sup>, P. Avoni<sup>1,2</sup>, M. Santucci<sup>1,2</sup>, A. Boni<sup>1</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli studi di Bologna

<sup>3</sup>Unità Operativa di Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna

Valutare l'applicabilità e l'efficacia diagnostica di un pannello multigenico per le epilessie ed evidenziare eventuali nuove correlazioni genotipo-fenotipo.

143 probandi affetti da epilessia sono stati analizzati attraverso un pannello NGS comprendente 43 geni noti, associati a diversi tipi epilettici. La casistica comprendeva:

82 pazienti con epilessia focale (FE), di cui 30 con epilessia con crisi ipermotorie in sonno e 17 con epilessia con sintomi uditivi;

35 con encefalopatia epilettica (EE);

9 con epilessia genetica generalizzata;

13 con malformazioni dello sviluppo corticale (MSC), di cui 4 con sclerosi tuberosa;

4 con altri disturbi parossistici.

Le varianti sono state classificate secondo le raccomandazioni ACMG1. Per le varianti causative e d'incerto significato (VUS) è stato condotto lo studio di segregazione, quando possibile.

16 varianti causative, 10 novel, sono state identificate in 17 (11,9%) probandi (SCN1A=2, TSC2=2, RELN=2 (una ripetuta), DEPDC5=2, PCDH19=2, SLC2A1=1, SCN2A=1, CACNA1A=1, GRIN2A=1, LGI1=1, PFAFH1B1=1). La resa diagnostica ottenuta è stata del 17% nei probandi con EE (3 Dravet), del 15% nei pazienti con MSC e del 9% nei casi con FE. 18 ulteriori VUS sono state identificate in altrettanti pazienti.

L'analisi ha individuato difetti molecolari in 35 (24,5%) pazienti, con una resa diagnostica complessiva di 11,9%. Questo strumento si è rivelato utile per ottenere risultati in tempi brevi e a costi ridotti ed ha consentito di ottimizzare la gestione clinico-terapeutica dei pazienti. Infine, lo studio ha permesso di arricchire lo spettro di mutazioni note in geni associati a epilessia.

### *Bibliografia*

1. Richard S. et al. "Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology." *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.



## ***Encefalopatia epilettica con stati di male focali ricorrenti ed epilessia parziale continua in paziente con mutazione DNMI1L de novo: caratteristiche elettrocliniche***

*E. Musto<sup>1</sup>, M.L. Gambardella<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, M. Quintiliani<sup>2</sup>, M. Perulli<sup>2</sup>, G. Olivieri<sup>2,3</sup>, S. Bompard<sup>1</sup>, S. Pulitanò<sup>2</sup>, R. Battini<sup>2</sup>, E. Bertini<sup>4</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O. di Neuropsichiatria infantile, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma*

<sup>2</sup>*Terapia intensiva pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma*

<sup>3</sup>*U.O. Patologia metabolica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

<sup>4</sup>*Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative-Laboratorio di Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Maschio, 8 anni, con storia clinica di ritardo del linguaggio, difficoltà di alimentazione, suzione e deglutizione.

Dall'età di 3 anni, episodi recidivanti di stato di male epilettico focale refrattario (a sede variabile) seguiti da epilessia parziale continua transitoria, con necessità di ricoveri prolungati in ambiente intensivo.

Dopo ogni episodio residuava un deficit motorio, cognitivo e visivo con progressivo sviluppo di tetraparesi ipoposturale, perdita del linguaggio e cecità corticale. Nella fase intercritica si sono progressivamente rese evidenti mioclonie segmentarie d'azione e a riposo.

Altre manifestazioni cliniche includono ipotiroidismo, insufficienza surrenalica, ipogammaglobulinemia e disautonomia.

L'RM encefalo in corso di stato di male evidenzia iperintensità in DWI nell'emisfero coinvolto. Le neuroimmagini di follow-up rivelano atrofia corticale e sottocorticale.

Gli elettroencefalogrammi critici mostrano anomalie parossistiche continue nell'emisfero coinvolto. L'attività di fondo intercritica è divenuta progressivamente più lenta con anomalie parossistiche multifocali. Registrate mioclonie segmentali epilettiche e non epilettiche.

Per la diagnostica differenziale delle encefalopatie metaboliche sono stati effettuati dosaggi del lattato plasmatico e liquorale e biopsia muscolare -risultati nella norma- e analisi genetiche (pannello-NGS per mitocondriopatie) che hanno evidenziato la mutazione missenso in eterozigosi di DNMI1L [c.1207C>T(p.R403C)].

Gli stati di male sono refrattari a numerosi trattamenti farmacologici, tra cui antiepilettici, steroidi, immunoglobuline endovenose, dieta chetogena e coma farmacologico con propofol. Il disturbo del movimento è resistente a benzodiazepine ad alte dosi, baclofen, nootropil e triesifenidile.

Lo scopo di questo report è descrivere il pattern elettroencefalografico di un caso di encefalopatia DNMI1L-relata, al fine di dare un contributo alla definizione del fenotipo di questa patologia.

### ***Bibliografia***

*1. DNMI1 encephalopathy: A new disease of vesicle fission. von Spiczak S, Helbig KL et al.*

*2. A novel de novo dominant negative mutation in DNMI1 impairs mitochondrial fission and presents as childhood epileptic encephalopathy. Fahrner JA, Liu R, Perry MS, Klein J, Chan DC.*

*3. Mutations in DNMI1L, as in OPA1, result in dominant optic atrophy despite opposite effects on mitochondrial fusion and fission. Gerber S, Charif M et al.*



## *Outcome epilettico e cognitivo in adolescenti con Sindrome di Dravet*

*G. Olivieri<sup>1,2</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>, I. Turrini<sup>1</sup>, D. Chieffo<sup>1</sup>, M. Perulli<sup>1</sup>, V. Arcangeli<sup>1</sup>, F. Guzzetta<sup>1</sup>, Ch. Dravet<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile. Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

<sup>2</sup>UO di Patologia Metabolica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Descriviamo la storia naturale dell'epilessia in pazienti con sindrome di Dravet (DS) tra 10 e 20 anni per individuare correlazioni tra gravità dell'epilessia, funzioni cognitive e comportamento adattivo.

34 pazienti con DS seguiti tra il 2000 ed il 2017 presso il Nostro Servizio. Tutti sono stati sottoposti a esame clinico completo, studio di semeiologia e frequenza delle crisi, valutazione cognitiva e delle funzioni adattive, registrazioni video- EEG periodiche, neuroimmagini, genetica.

Individuiamo in base alla severità dell'epilessia 3 livelli di outcome epilettico: lieve (A), moderato (B), grave (C).

In epoca infantile 1/34 pazienti è nel gruppo A, 13 sono nel gruppo B, 20 nel gruppo C. Durante l'adolescenza 14 sono nel gruppo A, 11 nel gruppo B, 9 nel gruppo C. In adolescenza 9/34 hanno disabilità intellettiva (ID) lieve, 14/34 moderata, 10/34 severa, 1 non presenta ID. L'analisi dell'evoluzione cognitiva è possibile in 24 pazienti: in 13 c'è stabilità delle funzioni cognitive, in 12 di essi c'è riduzione della severità dell'epilessia; in 11 si osserva declino cognitivo, in 5 di essi c'è riduzione della severità dell'epilessia. In tutti la valutazione delle funzioni adattive mostra migliori prestazioni nell'area comunicativa e relazionale e peggiori nelle abilità quotidiane e nelle competenze motorie.

Il miglioramento dell'epilessia in adolescenza (in 20/34 pazienti) si correla con stabilità delle funzioni cognitive e miglioramento delle funzioni adattive. Studi multicentrici sono necessari per chiarire il ruolo dei vari cofattori (genotipo, caratteristiche dell'epilessia e trattamento) nel determinare l'outcome epilettico e cognitivo-comportamentale nella DS.



## Angelman, Angelman-like, Angelman EEG-like?

G. Pellino<sup>1</sup>, A. Bulian<sup>1</sup>, C. Forest<sup>1</sup>, S. Bigoni<sup>2</sup>, E. Fiumana<sup>3</sup>, R. Faggioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Ferrara

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Ferrara

<sup>3</sup>UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Ferrara

Il tipico pattern elettroencefalografico può supportare la diagnosi di sindrome di Angelman (SA) nel 10% dei pazienti in cui i test genetici (CGH-array, test di metilazione e gene UBE3A) risultano negativi(1,2,3).

È possibile che molti di questi soggetti presentino una delle sindromi “Angelman-like” (SA-like), che però pur condividendo lo spettro delle “developmental encephalopathies”, si differenziano dalla SA per caratteristiche cliniche e molecolari (4).

Riportiamo il caso di Hasna: Perinatalità regolare, esotropia alternante dai 6 mesi di vita, ritardo psicomotorio (posizione seduta senza appoggio a 13 mesi, deambulazione autonoma a 19 mesi, assenza di linguaggio a 3aa), marcia a base allargata, tremore posturale degli arti e del tronco, estrema selettività alimentare, comportamento socievole. A 3aa episodi plurisettemanali di arresto motorio, sguardo deviato verso l'alto, retropulsione del capo e caduta a terra all'indietro.

All'EEG evidenza di attività tipo onde lente a 3-4 c/sec (“delta pattern”), su cui si inseriscono piccole punte (“notched delta”) e anomalie tipo punta-onda lenta di altissimo voltaggio, bilaterali, sincrone, a maggior espressione sulle regioni posteriori, che compaiono alla chiusura passiva degli occhi.

Nel sospetto di SA, sono stati eseguiti negli ultimi quattro anni i test genetici di conferma allargando la diagnostica alle SA-like in assenza di alcun riscontro.

Nei pazienti con sospetta SA la compresenza di quadro neurologico peculiare e pattern EEG deve permettere di formulare la diagnosi, indipendentemente dai lunghi tempi d'attesa delle indagini genetiche. Il dispendio di risorse economiche in pannelli multigenici facilmente accessibili deve far riflettere lo specialista neurologo cui è richiesta un'accurata analisi fenotipica.

### Bibliografia

1. Williams CA1, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, Magenis RE, Moncla A, Schinzel AA, Summers JA, Wagstaff J. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2006 Mar 1;140(5):413-8.
2. Laan LA1, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev*. 2005 Mar;27(2):80-7.
3. Valente KD, Andrade JQ, Grossmann RM, Kok F, Fridman C, Koiffmann CP, Marques-Dias MJ. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia*. 2003 Aug;44(8):1051-63.
4. Buiting K, Williams C, Horsthemke. Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct;12(10):584-93.



## ***Caratteristiche elettro-cliniche in pazienti con encefalopatia epilettica dovuta a mutazione del gene KCNB1***

*I. Pizzolorusso<sup>1,2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, A. Terracciano<sup>3</sup>, L. de Palma<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, A. Ferretti<sup>1</sup>, I. Tondo<sup>1</sup>, G. Carfi Pavia<sup>1</sup>, L. Margari<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Unità epilessie rare e complesse, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

<sup>3</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Il gene KCNB1 codifica per una subunità del canale del potassio voltaggio-dipendente. In letteratura, ad oggi, sono stati descritti 45 pazienti con varianti ereditate de novo di KCNB1 in condizione di eterozigosi, con spettro fenotipico caratterizzato da disordini del neurosviluppo ed epilessia, con severità di grado variabile<sup>1,2</sup>. In questo studio, ci proponiamo di discutere le caratteristiche elettro-cliniche di 3 pazienti con varianti de novo di KCNB1.

Sono stati retrospettivamente raccolti i dati genetici, clinici, elettroencefalografici e radiologici di 3 pazienti affetti da encefalopatia da mutazione del gene KCNB1 (c.608\_623del; c.1107G>A; c.2351C>T) seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

La mediana di età di insorgenza dell'epilessia è risultata di 8 mesi (range 5-21 mesi). I pazienti presentano espressività fenotipica variabile. In 2 pazienti, un ritardo psico-motorio di grado moderato-severo con tratti autistici era clinicamente evidente già prima dell'esordio delle crisi. In tutti i pazienti il fenotipo epilettico è risultato caratterizzato da crisi polimorfe con predominanza di spasmi e crisi toniche. Il tracciato, all'esordio, ha mostrato un quadro di ipsiaritmia con transitoria risposta all'ACTH (n=2). All'ultimo follow-up (mediana 6 anni; range 3-30 anni) 2 pazienti presentavano crisi focali persistenti pluriquotidiane e farmaco-resistenti. Solo un paziente ha presentato remissione delle crisi a partire dal 15° mese di vita.

L'encefalopatia epilettica da mutazione del gene KCNB1 mostra un fenotipo elettro-clinico prevalentemente caratterizzato da spasmi e crisi toniche ad esordio nei primi anni di vita e persistente fino all'età adulta, associato a ritardo dello sviluppo psicomotorio moderato-severo.

### ***Bibliografia***

- Marini C, Romoli M, Parrini E et al., Clinical features and outcome of 6 new patients carrying de novo KCNB1 gene mutations. Neurol Genet. 2017 Dec 11;3(6): e206*
- de Kovel CGF, Syrbe S, Brilstra EH, Neurodevelopmental Disorders Caused by De Novo Variants in KCNB1 Genotypes and Phenotypes. JAMA Neurol. 2017 Oct 1;74(10):1228-1236*



## ***Identificazione di nuovi fattori di rischio per l'epilessia rolandica: CNV nel locus Xp22.31 ed alterazione delle sinapsi colinergiche***

*D. Pruna<sup>1</sup>, L. Addis<sup>2</sup>, W. Sproviero, S.V. Thomas, R.H. Caraballo, S.J. Newhouse, K. Gomez, E. Hughes, M. Kinali, D. McCormick, S. Hannan, S. Cossu<sup>1</sup>, M. Asunis<sup>1</sup>, J. Taylor, C. I. Akman, S.M. Wolf, D.E. Mandelbaum, R. Gupta, R.A. van der Spek, D.K. Pal<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, AA.O. Brotzu, Cagliari*

<sup>2</sup>*Department of Basic and Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute, King's College, London, UK*

L'epilessia rolandica (ER) o epilessia benigna con punte centro temporali (BECTS) è la più comune epilessia genetica in età evolutiva. Le crisi tipiche si presentano in sonno con sintomatologia sensorimotoria. Viene presunta una eziologia poligenica multifattoriale. Obiettivo del lavoro è identificare CNVs patogene o potenzialmente patogene in una coorte di pazienti con differenti background genetici.

Sono stati arruolati 195 pazienti con ER tipica provenienti da Sardegna (62), U.S.A (52), U.K. (41), Kerala, India (34) ed Argentina (6). Sono stati sottoposti a valutazione neurologica, EEG, valutazioni neuropsicologiche e high density genotyping array.

Abbiamo identificato 84 pazienti con una o più CNVs rare, tra cui 14 (7.5%) con hotspot CNVs ricorrenti e 15 (8.0%) con CNVs potenzialmente patogenetiche. Il dato più sorprendente è che quattro pz (tre dalla Sardegna) avevano una duplicazione ed uno una delezione Xp22.31. Cinque pz evidenziavano CNVs che alteravano geni associati ad alter epilessie (KCTD7, ARHGEF15, CACNA2D1, GRIN2A e ARHGEF4) e 17 CNVs che alteravano geni coinvolti nel neuronal signaling/development. La network analysis di geni alterati ad alta espressione cerebrale in pz provenienti da coorti etnicamente diverse ha suggerito il coinvolgimento di nuove vie molecolari, tra cui sinapsi colinergiche e fattori di scambio della guanina

In letteratura sono state riportate CNVs eterogenee, rare o ricorrenti, implicate nella formazione sinaptica, eccitabilità neuronale e plasticità sinaptica, guida assonale e sviluppo neuronale. Nel nostro studio solo la variante Xp22.31 è risultata ricorrente. I geni riportati più comunemente alterati in questa regione sono: VCX3A, HDHD1, STS, VCX, PNPLA4, VCX2. La network analysis di geni alterati ad alta espressione cerebrale in pazienti provenienti da coorti etnicamente diverse ha suggerito il coinvolgimento di nuove vie molecolari, tra cui sinapsi colinergiche e fattori di scambio della guanina. In riferimento ai pazienti sardi, va considerato che la Sardegna ha da sempre un isolamento genetico maggiore di altre regioni e una eterogeneità legata alla sua geografia interna. Lo studio di popolazioni con differenti background genetici potrebbe essere utile per identificare fattori genetici predisponenti in patologie come la ER.



## ***Encefalopatie epilettiche su base genetica: tre casi in corso di studio***

*C. Spagnoli, E. Pavlidis, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco*

*S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova -I.R.C.C.S., Reggio nell'Emilia*

I progressi nelle metodiche di analisi genetica hanno considerevolmente espanso il numero di geni potenzialmente associabili ad epilessia, talora determinando difficoltà interpretative.

Portiamo alla discussione tre pazienti affetti da encefalopatia epilettica farmaco-resistente (RMN encefalo negative), con riscontro di varianti di significato incerto in geni recentemente/potenzialmente associati ad epilessia.

Primo paziente: 6 anni, crisi polimorfe (prevalentemente assenze atipiche e crisi miocloniche) esordite a 3 anni. All'esoma: varianti candidate in eterozigosi geni DCLK2 e PAIP1, ereditate dalla madre, non associate a patologia umana. Il modello murino *Dcx*<sup>-/y</sup>; *Dclk2*<sup>-/-</sup> presenta crisi spontanee (arresto motorio e mioclonie segmentali) e dislaminazione ippocampale; PAIP1 è coinvolto nella traduzione dell'RNA regolata da mTOR/S6K2. Seconda paziente: 13 anni, esordio a 2 anni in febbre, attualmente sindrome di Lennox-Gastaut. All'esoma: variante in omozigosi gene KCNMA1 riportata (in eterozigosi) nella popolazione generale in 146 individui (GnomAD). Varianti di KCNMA1 causano discinesia parossistica non kinesigenica con/senza epilessia generalizzata ed epilessia isolata<sup>3</sup>. Terza paziente: 5 anni, esordio a 3 anni (caduta del capo, elevazione e mioclonie AASS con vocalizzazioni ritmiche, assenze atipiche, mioclonie parcellari). Al pannello NGS: variante in eterozigosi gene WDR45, associata a neurodegenerazione con accumulo intracerebrale di ferro ad esordio adolescenziale (demenza, distonia, epilessia) e ad encefalopatia epilettica e di sviluppo<sup>5</sup>.

Mentre da letteratura KCNMA1 e WDR45 sono da considerarsi causativi di epilessia e le varianti riscontrate potenzialmente correlate col fenotipo, per DCLK2 (non per PAIP1) sono disponibili esclusivamente dati sperimentali preliminari, che, in assenza di ulteriori segnalazioni, non consentono ulteriori ipotesi interpretative.

### ***Bibliografia***

- 1. Kerjan G, Koizumi H, Han EB, et al. Mice lacking doublecortin and doublecortin-like kinase 2 display altered hippocampal neuronal maturation and spontaneous seizures. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 ;106(16):6766-71.*
- 2. Martineau Y, Wang X, Alain T, et al. Control of Paip1-eukaryotic translation initiation factor 3 interaction by amino acids through S6 kinase. Mol Cell Biol. 2014;34(6):1046-53. ù*
- 3. Li X, Poschmann S, Chen Q, et al. De novo BK channel variant causes epilepsy by affecting voltage gating but not Ca<sup>2+</sup> sensitivity. Eur J Hum Genet. 2018 ;26(2):220-229.*
- 4. Carvill GL, Liu A, Mandelstam S, et al. Severe infantile onset developmental and epileptic encephalopathy caused by mutations in autophagy gene WDR45. Epilepsia. 2018; 59(1):e5-e13.*



## Traiettorie di sviluppo psicomotorio nei primi 3 anni di vita in pazienti con Encefalopatia Epilettica ad esordio precoce dovuta a canalopatia (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2)

I. Tondo<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>2</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, I. Pizzolorusso<sup>3</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, L. de Palma<sup>2</sup>, A. Terracciano<sup>4</sup>, S. Gentile<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.S. Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup>Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup>U.O.C. Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di senso, Università di Bari "Aldo Moro", Bari

<sup>4</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Le encefalopatie epilettiche ad esordio precoce sono un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche caratterizzate da epilessia farmaco-resistente ad esordio nel primo anno di vita e globale compromissione dello sviluppo psicomotorio<sup>1,2,3</sup>. Questo studio si propone di delineare lo sviluppo psicomotorio di pazienti con encefalopatie epilettiche precoci da mutazione dei geni codificanti per canali ionici di sodio e potassio (SCN1A, SCN2A, SCN8A e KCNQ2).

Sono stati inclusi 20 pazienti regolarmente seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma di età compresa tra 17 mesi e 10 anni. Sei pazienti (4F) sono stati studiati retrospettivamente e 14 (7F) prospettivamente. Tutti i pazienti, con mutazione de novo dei geni SCN1A (n=5), SCN2A (n=5), SCN8A (n=4) e KCNQ2 (n=7), sono stati valutati con le scale di sviluppo psicomotorio Griffiths prima dell'anno d'età, a 12, a 18, a 24 e a 36 mesi.

È stato osservato un profilo di sviluppo disomogeneo. In tutti i bambini si è evidenziato un rallentamento dello sviluppo. In particolare, confrontando i 4 gruppi di pazienti a 1 anno d'età emerge una maggiore compromissione nei pazienti SCN8A rispetto agli altri gruppi, tale differenza si mantiene anche a 3 anni. Il gruppo che sembra evidenziare un migliore sviluppo psicomotorio è quello con SCN1A sia a 1 anno che a 3 anni d'età.

I nostri pazienti hanno mostrato una compromissione dello sviluppo psicomotorio a partire dal primo anno di vita. Nonostante il ridotto numero di pazienti, emerge una maggiore compromissione nei pazienti con mutazione SCN8A.

### Bibliografia

1. Milh et al.: *Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2.*

*Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013 8:80

2. Ragona F., Granata T., Dalla Bernardina B. et al. *Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients.* *Epilepsia*. 2011 Feb;52: 386-392

3. Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. *The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy.* *Neurology*. 2015;84(5):480-489.



## ***SINGAP1 e fotosensibilità: crisi riflesse autoindotte da pattern-sensitivity in un paziente con mutazione de novo***

*S. Troisi<sup>1</sup>, L. Santulli<sup>1</sup>, E. Gennaro<sup>2</sup>, F. Zara<sup>3</sup>, C. Caccavale<sup>1</sup>, P. Ruosi<sup>1</sup>, S. Striano<sup>1</sup>, L. Bilo<sup>1</sup>, A. Coppola<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, Dipartimento Testa-Collo, Università Federico II, Napoli*

<sup>2</sup>*Laboratorio Genetica, Ospedali Galliera, Genova*

<sup>3</sup>*Laboratorio di Neurogenetica, Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

Il gene SYNGAP1 (6p21.32) codifica per una proteina con ruolo chiave nel neurosviluppo: mutazioni in eterozigosi sono correlate a disturbi dello spettro autistico, disabilità cognitiva, epilessia. Presentiamo un peculiare quadro di epilessia con fotosensibilità in un paziente con disturbi cognitivi e comportamentali e mutazione de novo di SYNGAP1. Metodi. Valutazione neuropsicologica. V-EEG. Genetica: array-CGH, SCN1A, FISH, test di metilazione per Angelman, pannello NGS per Encefalopatie Epiletiche (EE).

M., 15 anni, primogenito di genitori consanguinei (cugini di I grado). Familiarità per epilessia. Nato a termine da parto distocico. Ritardo dello sviluppo psicomotorio con compromissione del linguaggio ed incoordinazione motoria. Minimi dismorfismi facciali. A 16 mesi una convulsione febbrile. Dai 20 mesi assenze atipiche pluriquotidiane. Parziale controllo degli episodi mediante politerapia: valproato, lamotrigina, levetiracetam. Dai 10 anni sporadiche crisi riflesse con mioclonie palpebrali indotte da pattern geometrici, spesso autoindotte. Concomitano disabilità intellettiva di tipo medio-grave e disturbi comportamentali con irritabilità e scarsa tolleranza alle frustrazioni. V-EEG con frequenti anomalie epilettiformi plurifocali e asincrone, risposta fotoparossistica e pattern-sensitivity (scoppi di polipunte-onda irregolarmente diffuse associate a minima assenza clinica con blinking oculare). RM encefalo negativa. Al pannello per EE mutazione de novo nel gene SYNGAP1 (c.388C>T).

Le caratteristiche cliniche principali del nostro paziente (epilessia, disabilità cognitiva) sono compatibili con quanto già descritto in letteratura. Riportiamo una mutazione mai descritta e associata a crisi indotte da pattern-sensitivity, che amplia lo spettro della fotosensibilità associata a mutazioni di SYNGAP1.

### ***Bibliografia***

- 1. Okazaki T, Saito Y et al. Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in SYNGAP1. Epileptic Disord. 2017 Sep 1;19(3):339-344*
- 2. von Stülpnagel C, Funke C et al. SYNGAP1 Mutation in Focal and Generalized Epilepsy: A Literature Overview and A Case Report with Special Aspects of the EEG. Neuropediatrics. 2015 Aug;46(4):287-91*



## Sindrome da duplicazione di MECP2: focus sull'epilessia

G. Turchi<sup>1</sup>, P. Bernardo<sup>2</sup>, E. Nicoletta<sup>1</sup>, A. Coppola<sup>1</sup>, L. Bilo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Centro Epilessia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento Di Scienze Mediche Traslazionali, Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

La duplicazione cromosomica nella regione Xq28 che include il gene MECP2 è associata ad un grave fenotipo nei soggetti di sesso maschile, caratterizzato da ipotonia infantile, dismorfismi facciali, grave epilessia, infezioni respiratorie ricorrenti e spasticità progressiva. Al contrario, nei soggetti di sesso femminile, lo stato eterozigote e il pattern di inattivazione asimmetrico della X, possono giustificare un quadro clinico generalmente sfumato o addirittura la mancanza di sintomatologia clinica. Di recente, sono stati descritti diversi casi nei soggetti di sesso femminile, sintomatici, con un fenotipo variabile. Descriviamo una ragazza, di 28 anni, con nascita a termine, ritardo dello sviluppo psicomotorio (inizia a camminare a 2 anni, linguaggio assente), grave disabilità intellettiva (Q.I. <40) e manifestazioni critiche polimorfe (assenze atipiche, crisi tonico-cloniche, atoniche) ad esordio in età adulta, con andamento fluttuante e periodi di farmaco-resistenza.

Caratterizzazione clinica, video-EEGgrafica, neuroradiologica e genetica di un probando afferente presso il Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Federico II, Napoli.

Risultati: Alla valutazione neurologica riscontro di deambulazione atassica, aspetto "sorridente", grave obesità. Rm encefalo negativa. L'array-CGH ha mostrato una duplicazione parziale del braccio lungo del cromosoma Xq28 di 463 kb (da 153.277.239 a 153.740.434), con origine de novo.

Attualmente le implicazioni cliniche determinate da questo riarrangiamento cromosomico sono poco conosciute nelle femmine. L'epilessia, sebbene non sia il sintomo d'esordio, né patognomonicamente, è considerata una delle principali caratteristiche della sindrome. La descrizione di casi di duplicazione MECP2, può contribuire a delineare il fenotipo epilettico della sindrome per migliorarne la gestione clinica e terapeutica.

### Bibliografia

1. MECP2 duplication phenotype in symptomatic females: report of three further cases. Novara F<sup>1</sup>, Simonati A, Sicca F, Battini R, Fiori S, Contaldo A, Criscuolo L, Zuffardi O, Ciccone R. *Mol Cytogenet.* 2014 Jan 28;7(1):10. doi: 10.1186/1755-8166-7-10
2. De novo duplication of MECP2 in a girl with mental retardation and no obvious dysmorphic features. Makrythanasis P<sup>1</sup>, Moix I, Gimelli S, Fluss J, Aliferis K, Antonarakis SE, Morris MA, Béna F, Bottani A. *Clin Genet.* 2010 Aug;78(2):175-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01371.x. Epub 2010 Jan



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster  
*MISCELLANEA*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## ***Progetto educazione nelle scuole: conoscere l'epilessia e saper gestire una crisi epilettica in ambiente scolastico***

*C. Calabrese; T. Renzetti, P. De Liso, R. Rainò, A. Giuffrida, I. Pannacci, L. de Palma, N. Pietrafusa, M. Trivisano, F. Vigevano, N. Specchio*

*UO di neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale pediatrico Bambino Gesù-Roma*

Educare il personale scolastico alla corretta gestione delle crisi epilettiche incrementando la sicurezza dei giovani a scuola e promuovendo la somministrazione dei farmaci d'urgenza. Tutto ciò con la finalità di ridurre gli accessi al pronto soccorso e la distanza tra ospedale e territorio.

Incontri formativi al personale scolastico di due ore dedicati all'illustrazione della patologia e della corretta gestione delle crisi epilettiche in cui vengono somministrati due questionari: uno ex ante per dati anagrafici e informazioni sulla conoscenza dell'epilessia, della disponibilità alla somministrazione del farmaco e dell'ansia alla gestione delle crisi; e uno ex post per verificare le conoscenze acquisite. Intervista semi-strutturata alle scuole dopo 6-12 mesi dalla formazione per valutare se si sono verificate crisi epilettiche e come sono state gestite.

Aggiornamento dati: sono stati somministrati 1000 questionari tra il 2016 e il 2018. Dall'analisi è emerso un incremento della conoscenza dei comportamenti corretti da tenere durante la crisi epilettica, una riduzione dell'ansia e un aumento della disponibilità alla somministrazione del farmaco (dal 50 al 90%). L'intervista semi-strutturata è stata rivolta a 36 scuole (l'80% delle scuole coinvolte nel progetto). Si sono verificati 12 episodi in cui solo una volta (1/12) è stato effettuato un ricovero e in due casi (2/12) è stata chiamata l'ambulanza.

Il corso formativo è efficace per migliorare la conoscenza sull'epilessia e sulla gestione delle crisi epilettiche con una maggiore disponibilità del personale scolastico a confrontarsi con la patologia. Una maggiore preparazione dei docenti potrebbe portare a una riduzione dei ricoveri.

### ***Bibliografia***

- 1. Mecarelli O, Messina P, Capovilla G, Michelucci R, Romeo A, Beghi E; Epischool Collaborative Group of the Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE). (2014). An educational campaign toward epilepsy among Italian primary school teachers: 1. Survey on knowledge and attitudes. *Epilepsy Behav.* 32:84-91.*
- 2. Austin J.K, Dunn D.W., Perkins S.M., Shen J. (2006). "Youth With Epilepsy: Development of a Model of Children's Attitudes Toward Their Condition". *Child Health Care*, 35(2), 123-140.*
- 3. Miller V, Palermo TM, Grewe S. (2001). Health-related quality of life in children with epilepsy.*



## *Convivere con l'epilessia: i risultati emersi da un focus group con adolescenti*

*S. Cappelletti<sup>1</sup>, B. Ragni<sup>2</sup>, S. Gentile<sup>1</sup>, I. Tondo<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>3</sup>, M. Trivisano<sup>3</sup>, L. de Palma<sup>3</sup>, D.J. Claps<sup>3</sup>, R. Cusmai<sup>3</sup>, L. Fusco<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>3</sup>, N. Specchio<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>UO Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>2</sup>Lumsa Università, Roma*

*<sup>3</sup>UO Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Gli adolescenti affetti da epilessia convivono con una malattia cronica che influenza autonomia e le interazioni con i pari. La tecnica del Focus Group (FG) consente di approfondire i vissuti emotivi dei ragazzi, aiutandoli ad entrare in contatto con le proprie strategie di coping e a sperimentare supporto sociale da parte di coetanei affetti dalla stessa patologia. Questo studio pilota si è posto l'obiettivo di indagare l'impatto dell'epilessia in adolescenza.

Sono stati coinvolti 8 adolescenti afferenti alla UO di Neurologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, (5 F, 3 M), di età compresa fra i 16 e i 20 anni, 4 focali, 4 generalizzate, 3 ad eziologia sintomatica candidati a chirurgia, 2 idiopatiche e 2 ad eziologia sconosciuta; 7/8 in politerapia e farmacoresistenti, 5/8 con lieve disabilità adattiva e 4/8 con lieve disabilità cognitiva.

È stato condotto un FG a cadenza settimanale (15 incontri). Ai partecipanti, guidati da uno psicoterapeuta, è stato chiesto di discutere e realizzare disegni che rappresentassero i momenti legati alla diagnosi ed alla cura.

Dall'analisi qualitativa dei dati emergono 4 temi centrali: Relazioni con i pari/Acettazione, Autonomia, Scuola e Futuro. Rispetto ai disegni i partecipanti hanno scelto di rappresentare: crisi, farmaci, EEG, RM e prelievi.

In accordo con la letteratura i nostri risultati sottolineano l'importanza di utilizzare anche metodi di ricerca qualitativi, come il FG, per indagare i vissuti degli adolescenti affetti da epilessia al fine di guidare la pratica clinica verso la promozione della loro qualità di vita e delle autonomie sociali.

### *Bibliografia*

*1. Chew, J., Carpenter, J., & Haase, A. M. (2017). Young People's Experiences of Epilepsy: A Scoping Review of Qualitative Studies.*

*Health & social work, 42(3), 167-176.*

*2. McEwan, M. J., Espie, C. A., Metcalfe, J., Brodie, M. J., & Wilson, M. T. (2004). Quality of life and psychosocial development in adolescents with epilepsy: a qualitative investigation using focus group methods. Seizure-European Journal of Epilepsy, 13(1), 15-31.*



## *Analisi epidemiologica del rapporto fra celiachia ed epilessia: l'esperienza di Firenze*

M. Contento<sup>1</sup>, Y. Failli<sup>1</sup>, M. Paganini<sup>2</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze

<sup>2</sup>Neurologia II, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di senso, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

La prevalenza della celiachia nella popolazione è circa l'1% e uno studio riporta che gli epilettici presentano un rischio di soffrirne 2.6 volte maggiore.[1,2] Ciò fa ipotizzare una predisposizione genetica od un'immunopatogenesi in comune.[1,2] Inoltre, vi sono evidenze che i giovani presentano più spesso entrambe le patologie e che, al diminuire dell'età, è più forte l'associazione fra epilessia e malattie disimmuni.[2,3] Abbiamo perciò condotto un'analisi retrospettiva dei pazienti del nostro centro affetti da epilessia e celiachia.

Abbiamo revisionato il nostro database alla ricerca dei pazienti affetti da celiachia conclamata.

Sulla base della letteratura lo studio di prevalenza è stato poi condotto usando come gruppo di riferimento i pazienti con epilessia ad eziologia sconosciuta con esordio inferiore ai 30 anni.[2,3]

Su oltre 5000 pazienti revisionati solo 7 presentano celiachia ed epilessia e tutti e 7 hanno un'epilessia ad eziologia ignota e un esordio di malattia sotto i 30 anni per entrambe le patologie. Il gruppo di riferimento consta di 612 pazienti: 45% epilessie focali, 40% epilessie generalizzate, 15% epilessie con crisi ad esordio non noto. In questa coorte la prevalenza di entrambe le patologie è dell'1.14%. Cinque dei pazienti epilettici celiaci presentano un'epilessia focale, due un'epilessia generalizzata.

Nella nostra esperienza, la prevalenza della celiachia negli epilettici non si discosta da quella della popolazione generale.[1] Tuttavia, la malattia è spesso misconosciuta e la sua ricerca potrebbe meritare più attenzione nelle epilessie ad eziologia sconosciuta ad esordio giovanile, specie in presenza di familiarità o sintomi suggestivi.

### *Bibliografia*

1. Ludvigsson JF et al. Increased risk of epilepsy in biopsy-verified celiac disease: a population-based cohort study. *Neurology* 2012; 78:1401-1407
2. Lin et al. Association between epilepsy and systemic autoimmune diseases: A meta-analysis. *Seizure* 2016 Oct; 41:160-6.
3. Freeman HJ et al. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008 Nov; 22(11):909-11.



## ***Necessità di standardizzare la tecnica di registrazione EEG in sonno: risultati di un'indagine italiana***

*G. Ferrigno<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, M. Ascoli<sup>1,2</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, S.M. Cavalli<sup>1,2</sup>, G. Mastroianni<sup>1,2</sup>, D. Branca<sup>2</sup>, A. Prestandrea<sup>2</sup>, V. Belcastro<sup>3</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, Gruppo di Studio Epilessie della Società Italiana di Neurologia*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Graecia", Catanzaro*

<sup>2</sup>*Centro Regionale Epilessie, Ospedale "Bianchi – Melacrino – Morelli", Reggio Calabria*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, "Sant'Anna Hospital", Como*

L'EEG in sonno è un esame di routine nella pratica clinica e non esistono linee guida che riguardino le strategie di induzione del sonno. L'obiettivo di questo studio è documentare la pratica clinica corrente per l'esecuzione di EEG di siesta e in particolare le tecniche per l'induzione del sonno nei centri italiani di epilessia.

Abbiamo elaborato un sondaggio online di 9 domande, inviato tra Marzo e Novembre 2017 a 126 neurofisiologi appartenenti a 97 centri. Abbiamo raccolto le risposte di specialisti appartenenti a 73 centri. Le differenze nelle variabili incluse nel sondaggio sono state valutate per mezzo del test esatto di Fisher.

Il momento preferito per la registrazione EEG è variabile e dipende dall'organizzazione di ciascun laboratorio. Per facilitare il sonno spontaneo, pressochè tutti i laboratori richiedono la deprivazione di sonno prima dell'esame, preferendone una parziale rispetto ad una totale (58/73 vs 12/73,  $p < 0.001$ ). Altre procedure non farmacologiche includono l'allattamento (80% dei centri) e l'ascolto di musica (16.4% dei centri). L'induzione farmacologica è utilizzata nel 40% dei laboratori, soprattutto nei bambini piuttosto che negli adulti ( $p = 0.003$ ). La melatonina è l'ipnoinducente prescritto più frequentemente (83% dei centri che utilizzano induzione farmacologica) per la sua tollerabilità, pur in assenza di dati consistenti in supporto dell'efficacia.

Il nostro studio evidenzia l'elevata eterogeneità nella pratica clinica corrente per gli EEG in sonno tra i centri italiani di epilessia. È auspicabile una Consensus Conference sul tema per uniformare le tecniche di induzione del sonno.



## *Efficacia e sicurezza di Perampanel in gravidanza. Case report*

*M. Germano*

*IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", Neuropsichiatria Infantile, Reparto Pediatria, Dipartimento Età Evolutiva, San Giovanni Rotondo (FG)*

Perampanel è indicato nelle crisi parziali con o senza generalizzazione e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. Agisce in modo selettivo, non competitivo, sui recettori AMPA che svolgono un ruolo essenziale nell'esordio e nella propagazione delle crisi.

Non esistono dati adeguati sul suo utilizzo in gravidanza. Studi preclinici su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti teratogeni, mentre si è osservata embriotossicità nei ratti a dosi tossiche per le madri.

Descriviamo il caso di una donna di 36 anni, con esordio di crisi parziali con secondaria generalizzazione all'età di 7 anni. In terapia con Oxcarbazepina 600mg. La paziente per motivi di ansia e stress ha una scarsa qualità del sonno. Arriva al nostro centro per l'incalzante comparsa di crisi con sensazione di parola "strozzata" in gola, sensorio confuso, minime clonie a carico degli arti, evoluzione verso crisi tonica. Il monitoraggio EEG evidenzia crisi di assenza atipica con componente tonica e scialorrea con scariche di polipunta diffuse su tutte le derivazioni. Non vi è presenza di attività focale. Inizia trattamento con Perampanel 4mg/die. Dopo 6 mesi la paziente torna al controllo riferendo buon controllo delle crisi, tranne un paio di episodi critici dopo alcune notti insonni e di essere all'ottava settimana di gravidanza.

Dopo circa 12 mesi di trattamento con perampanel 4 mg/die, in monoterapia, la paziente è seizure-free, partorisce una bambina di KG 3600 con parto a termine, eutocico, senza evidenze di alterazioni ne' dismorfie.

Questo case-report, pur non esaustivo, testimonia la sicurezza di perampanel in gravidanza e la sua efficacia clinica.

### *Bibliografia*

- 1. New antiepileptic drugs and women. Reimers A. Seizure. 2014 Sep;23(8):585-91. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.004. Epub 2014 May 20. Review.*
- 2. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. Rohrachner A, Brigo F, Höfler J, Kalss G, Neuray C, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Leitinger M, Trinka E. Expert Opin Pharmacother. 2016 Jul;17(10):1403-11. doi: 10.1080/14656566.2016.1195810. Review.*
- 3. Women with epilepsy in childbearing age: Pregnancy-related knowledge, information sources, and antiepileptic drugs. Friedrich L, Sruk A, Bielen I. Epilepsy Behav. 2018 Mar;80:122-128. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.002. Epub 2018 Feb 2.*



***La gestione dell'epilessia nella pratica clinica riflette i bisogni espressi dai pazienti? Studio prospettico di confronto tra pazienti e medici (EPINEEDS): dati preliminari***

*G. Giussani<sup>1</sup>, E. Bianchi<sup>1</sup>, G. Enia<sup>1</sup>, O. Mecarelli<sup>2</sup>, E. Beghi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Laboratorio di Malattie Neurologiche, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

*<sup>2</sup>Dipartimento Neuroscienze Umane - Università La Sapienza; Policlinico Umberto 1°, Roma*

La gestione dell'epilessia è medico-centrica. Bisogni ed aspettative del paziente possono non coincidere con gli obiettivi perseguiti dal medico, e il loro soddisfacimento è possibile attraverso una adeguata comunicazione. Lo scopo dello studio è quello di identificare i bisogni manifestati dalla persona con epilessia e il loro soddisfacimento da parte del curante.

Studio prospettico osservazionale multicentrico. Pazienti e medici curanti di centri per l'epilessia o ambulatori di neurologia hanno compilato questionari, in forma anonima, contenenti domande volte ad identificare bisogni ed aspettative relative alla gestione della malattia.

Sono stati arruolati 406 pazienti (223F; 183M). Il 72% dei pazienti dichiara di avere un ottimo rapporto con il curante e il 61% mostra un'ottima aderenza alla terapia. La maggior parte dei pazienti si dichiara soddisfatta in merito alle informazioni ricevute dal proprio medico. Sebbene vi sia una concordanza tra medico e paziente, scoprire la causa della malattia, trovare la giusta terapia e vivere senza restrizioni sono fattori più importanti per il paziente, mentre il medico ritiene più importante la gestione degli effetti collaterali. Riguardo alle aspettative verso un nuovo farmaco, il controllo delle crisi e gli effetti collaterali risultano più importanti per il medico, mentre i pazienti sono più preoccupati per il peggioramento delle crisi, interazioni con altri farmaci, facilità d'uso.

Le informazioni impartite sono soddisfacenti anche se il soddisfacimento varia a seconda del tipo di informazione. I pazienti sono in generale soddisfatti delle prestazioni offerte dal medico curante il che può spiegare la buona aderenza alla terapia.



## *Predittività delle crisi mediante analisi quantitativa del segnale EEG*

*L. Insana<sup>1</sup>, G. Vatti<sup>1</sup>, D. Marino<sup>1</sup>, E. Testani<sup>1</sup>, G. Garazi Manrique De Lara<sup>2</sup>, P. Detti<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Neurologiche e Sensoriali. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione e Scienze Matematiche. Università di Siena*

L'epilessia è una malattia caratterizzata dal verificarsi di crisi ad andamento imprevedibile e spesso senza prodromi. Questo lavoro si propone, utilizzando un approccio specifico per ogni singolo paziente, di prevedere a breve termine la comparsa di crisi (entro pochi minuti) con l'obiettivo ultimo di implementare la metodica su dispositivi indossabili.

Sono stati analizzati i dati EEG relativi alle crisi di 15 pazienti con epilessia farmaco-resistente sottoposti a videoEEG per valutazione prechirurgica ed altrettanti pazienti del CHB-MIT EEG Database. Il nostro approccio si basa sulla ricerca di pattern di sincronizzazione che permettano di distinguere in tempo reale la fase pre-ictale dal periodo intercritico considerando misure bivariate di sincronizzazione che coinvolgono coppie di canali EEG. Sono state sviluppate funzioni matematiche con basso peso computazionale ed applicate ad un modello grafico per detectare le variazioni di sincronizzazione. Successivamente, sulle serie temporali dei dati, è stato utilizzato un classificatore automatico che utilizza un meccanismo a soglia, sviluppato ad hoc per il progetto, per discriminare lo stato pre-ictale da quello interictale.

I risultati, sia sugli EEG reali che sui dati del CHB-MIT database dimostrano che questa semplice metodologia computazionale è in grado di identificare modificazioni della sincronizzazione che precedono di alcuni minuti (3-5) l'esordio delle crisi.



## *Epilessia e medulloblastoma: case series*

*A. Lorusso, S. Lattanzi, C. Cagnetti, N. Foschi, M. Silvestrini, L. Provinciali*

*Centro Epilessia - U. O. Clinica di Neurologia - Dipartimento di Scienze Neurologiche Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I – G. M. Lancisi – G. Salesi, Ancona*

Crisi epilettiche ed epilessia sono frequenti durante e dopo il trattamento di un tumore cerebrale. L'esordio delle crisi varia da prima della diagnosi a molti anni dopo il completamento della terapia. Il medulloblastoma è un tumore embrionale maligno primario invasivo del sistema nervoso centrale. Crisi epilettiche sono segnalate raramente in pazienti con medulloblastoma.

Tra tutti i pazienti afferenti alla nostra Clinica negli ultimi cinque anni sono stati selezionati i casi con epilessia di nuova diagnosi e pregresso trattamento per medulloblastoma.

Sono stati identificati tre casi (1F e 2M) operati, chemio e radiotrattati per medulloblastoma ( cerebellare, del quarto ventricolo, cerebello-vermiano). L'età media di esordio di epilessia: 18, 14, 25, con latenza media dalla diagnosi di medulloblastoma di : 12, 4, 18. Una paziente presentava ipopituitarismo (GH e TSH). Nessuno dei pazienti presentava residuo/recidiva della patologia trattata.

La localizzazione in fossa cranica posteriore del medulloblastoma spiega una bassa frequenza di epilessia. I progressi nella terapia dei tumori primitivi cerebrali non si sono associati ad un pari ampliamento delle conoscenze relative alla tossicità a breve e lungo termine del trattamento. La tossicità della radioterapia si manifesta in genere da 1 a 2 anni dopo la radiazione, ma la latenza può variare dai 3 mesi fino ai 30 anni e potrebbe sottendere un'epilessia ad esordio a distanza di anni dal trattamento.

### *Bibliografia*

- 1. Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Loddenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1599-604.*
- 2. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist*. 2003 Jul;9(4):180-8. Review.*
- 3. Weisman H, Fried I, Gilboa T, Bennett-Back O, Ekstein D, Shweiki M, Shoshan Y, Benifla M. Prevalence, Characteristics, and Long-Term Prognosis of Epilepsy Associated with Pediatric Brain Tumors. *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:e594-e600. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.038. Epub 2017 Oct 17.*



## *Musical Hallucination: descrizione di un caso clinico*

*B. Nucera<sup>1</sup>, T. Piccoli<sup>2</sup>, M. Gangitano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Diagnosi e cura dell'Epilessia, Neurologia con Stroke Unit e Neurofisiopatologia, Dipartimento di Biomedicina e Neuroscienze Cliniche (BioNeC), Università degli studi di Palermo*

<sup>2</sup>*Centro per Disturbi di Memoria, Alzheimer, Demenze e Parkinsonismi, Neurologia con Stroke Unit e Neurofisiopatologia, Dipartimento di Biomedicina e Neuroscienze Cliniche (BioNeC), Università degli studi di Palermo*

La Musical Hallucination, è una allucinazione uditiva complessa, definita come l'esperienza soggettiva di percepire musica in assenza di stimolo esterno. Colpisce maggiormente il sesso femminile, età >60anni, con incidenza del 0.16% e prevalenza del 2.5%. L'eziologia comprende: ipoacusia (variante uditiva della Charles Bonnet Syndrome), disturbi psichiatrici (depressione, schizofrenia), disturbi neurologici (Epilessia, tumori, lesioni vascolari), cause farmacologiche/tossiche.

Descriviamo il caso di un paziente maschio, 86 anni, che ha presentato nel Settembre 2017 improvvisa insorgenza di allucinazioni uditive complesse, della durata di alcuni minuti, pluriquotidiane, consistenti nella percezione di due canzoni: L'Ave Maria di Schubert e 'O Sole Mio. Evidenza di ipoacusia neurosensoriale bilaterale pantonale, ipertensione arteriosa, ipertrofia prostatica, dislipidemia. Il paziente ha presentato una graduale riduzione fino alla scomparsa della sintomatologia constatata a Marzo 2018, senza praticare alcuna terapia farmacologica.

Il paziente è stato sottoposto a RMN encefalo, da cui è emersa atrofia cerebrale con multipli esiti ipossico-ischemici e la presenza di due millimetriche areole ipointense come da depositi di emosiderina in sede cortico-sottocorticale temporale destra e frontale sinistra da pregressi micro sanguinamenti. L'esame neuropsicologico ha evidenziato un pattern di deterioramento cognitivo a carico delle funzioni esecutive e dell'attenzione. Infine, l'EEG eseguito in veglia ha mostrato rare alterazioni aspecifiche tipo theta in sede frontotemporale bilaterale, mentre quello da deprivazione ipnica non ha mostrato nulla di significativo.

La risoluzione spontanea della sintomatologia suggerisce una probabile genesi vascolare che ha determinato una temporanea irritazione delle aree temporali. Tuttavia non è possibile escludere una genesi otologica dovuta alla deafferentazione periferica delle vie acustiche.

### *Bibliografia*

- 1. Stefan Evers et al., The clinical spectrum of musical hallucination, Journal of the Neurological Sciences 227 (2004) 55 – 65*
- 2. Cope T.E. et al., Is musical hallucination an otological phenomenon? a review of the literature, Clin. Otolaryngol. 2009, 34, 423- 430.*
- 3. Rocco Salvatore Calabrò et. al, Neurofunctional assessment in a stroke patient with musical hallucinations, NEUROCASE 2012, 18 (6), 514-520*



## Comorbidità psichiatrica in una piccola popolazione di adolescenti affetti da epilessia

A. Pisani<sup>2</sup>, F. Muzzi<sup>1</sup>, G. Mancini<sup>2</sup>, D. Aureli<sup>2</sup>, G. Pauletti<sup>2</sup>, V. Salvi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ambulatorio per Epilessia LICE Ospedale G. B. Grassi Roma

<sup>2</sup>Neurologia Ospedale G. B. Grassi Roma

Obiettivi: 1) rilevare la prevalenza di patologia psichiatrica associata ad epilessia in una popolazione di adolescenti in transizione dall'ambulatorio pediatrico a quello dell'epilessia per l'età adulta; 2) proposta di un protocollo terapeutico multidisciplinare che includa terapia farmacologica, psicoterapia individuale e di gruppo sul modello dei gruppi auto-aiuto.

Sono stati inclusi 15 pazienti consecutivi, di età compresa tra i 14 e i 25 anni (range allargato per la patologia), afferenti all'ambulatorio per l'epilessia del G. B. Grassi; di questi sono stati finora valutati 7 pazienti. Sono stati esclusi i pazienti affetti da ritardo mentale medio-grave (QI < 70). Sono state utilizzate le seguenti scale autosomministrate: NDDI-E (cut-off 14 come stabilito dallo studio di validazione italiano), GAD-7 ansia, Liverpool Adverse Events Profile.

Circa il 50% dei pazienti ha riportato punteggi significativi alle scale NDDI-E e GAD-7 ansia.

La prevalenza di ansia e depressione è più elevata nelle persone affette da epilessia (PWE) rispetto alla popolazione generale, in particolare nell'epilessia farmaco resistente e del lobo temporale. Premesso che la bassa numerosità del campione impedisce di raggiungere la significatività statistica, i dati emersi dalle scale hanno permesso di confermare anche nella popolazione di adolescenti quanto atteso dalla letteratura sulla elevata prevalenza di ansia e di depressione nei pazienti affetti da epilessia (PWE). Tali dati correlano con i punteggi al Liverpool Adverse Events Profile.

### Bibliografia

1. RJ Panelli et al. *The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. Epilepsia* 2007 48(3):456-463
2. F. Borlot et al. *F. Borlot et al. Epilepsy transition: Challenges of caring for adults with childhood-onset seizures. Epilepsia, 55(10):1659-1666, 2014*
3. M. Mula et al. *Validation of the Italian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). Epilepsy & Behavior* 24 (2012) 329-331
4. MV Lambert, MM Robertson. *Depression in epilepsy: Etiology, phenomenology, and treatment. Epilepsia. 1999;40(Suppl 10):S21-47*
5. S. Gur-Ozmen et al. *Screening of anxiety and quality of life in people with epilepsy. Seizure* 45 (2017) 107-113



## *Non solo crisi: impatto dello stigma dell'epilessia*

*M. Tombini, G. Assenza, L. Ricci, J. Lanzone, M. Ulivi, V. Di Lazzaro*

*Unità di Neurologia, Neurofisiologia, Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma*

Lo scopo è stato quello di valutare lo stigma legato all'epilessia in un gruppo di pazienti epilettici (PE), e la sua correlazione con diversi fattori: qualità della vita, umore, alessitimia e la regolazione delle emozioni.

Sono stati arruolati 81 PE, che hanno compilato la Scala dello Stigma dell'Epilessia (SSE), questionario di 24 item per la valutazione della percezione dello stigma, nonché i questionari QUOLIE-31 (Q31), Beck Depression Inventory-2 (BDI-II), Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) e Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS), per la valutazione della qualità della vita, dei sintomi depressivi, dell'alessitimia e della regolazione delle emozioni. I risultati della SSE sono stati correlati con le caratteristiche cliniche e demografiche dei PE, così come con i punteggi dei questionari.

Il 44% dei PE hanno espresso una sensazione di stigmatizzazione. I punteggi SSE nei pazienti erano correlati con maggiori sintomi depressivi e più elevati livelli di alessitimia e difficoltà di regolazione delle emozioni. Infine, lo stigma percepito ha mostrato un impatto negativo sul punteggio complessivo e sulle sottoscale del Q31. Non si è evidenziata nessuna correlazione tra la presenza di crisi e la loro frequenza e i punteggi di Stigma e delle altre scale, che invece sono risultati influenzati dalla terapia antiepilettica (politerapia).

Il nostro studio ha evidenziato elevati livelli della percezione dello stigma nei PE, correlati con maggiori sintomi depressivi, elevati livelli di alessitimia e disregolazione delle emozioni. Infine, tutti gli aspetti della qualità della vita sono risultati influenzati negativamente dalla gravità dello stigma percepito.



## ***Validazione italiana della Liverpool Adverse Events Profile per l'identificazione precoce dei pazienti epilettici a rischio di dropout***

*A. Verzina<sup>a</sup>, M. Romoli<sup>a</sup>, P. Eusebi<sup>a</sup>, C. Bedetti<sup>a</sup>, E. Nardi Cesarini<sup>a</sup>, S. Siliquini<sup>a</sup>, P. Calabresi<sup>a,b</sup>, C. Costa<sup>a</sup>*

*<sup>a</sup>Clinica Neurologica, Università di Perugia, Perugia*

*<sup>b</sup>IRCCS "Santa Lucia", Roma*

Gli effetti avversi (EA) degli antiepilettici (FAE) influenzano la compliance dei pazienti e la sospensione della terapia. Non è attualmente disponibile un questionario italiano sugli EA degli FAE né alcun questionario in grado di predire la sospensione della terapia. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di validare una versione italiana della Liverpool Adverse Event Profile (iLAEP), e valutarne l'utilizzo nell'identificazione dei pazienti a rischio di dropout.

È stata tradotta in italiano la versione originale della LAEP e successivamente testata per valutarne l'affidabilità. Pazienti in terapia con FAE sono stati sottoposti al questionario. È stato effettuato un follow-up di tre mesi per verificare la sospensione della terapia e identificare un punteggio della iLAEP predittivo del dropout.

Sono stati arruolati complessivamente 204 epilettici con età media di 47.1±21.5 anni. È stata dimostrata un'ottima consistenza interna (alfa di Cronbach=0.88) e un tempo di compilazione rapido (media 9'). La terapia è stata sospesa dal 33.3% della coorte. Il punteggio della iLAEP differenziava significativamente i pazienti che avevano interrotto la terapia (39.15±5.66) da quelli che la continuavano (29.4±6.54, p<.001). Un cut-off di 36.5 aveva un'accuratezza dell'85% nel predire la sospensione della terapia. Un punteggio >36.5 era associato ad un rischio relativo di dropout di 20.27 volte, con un valore predittivo positivo del 66%.

La iLAEP rappresenta uno strumento di valutazione affidabile, veloce ed economico per i pazienti in terapia con FAE e potrebbe aiutarci a valutare il rischio di dropout in modo da ottimizzare la terapia.

### ***Bibliografia***

- 1. P. Berto. Quality of Life in Patients with Epilepsy and Impact Treatments. Pharmacoeconomics 20, 1039–1059 Springer Nature, 2002*
- 2. F. Gilliam. Optimizing health outcomes in active epilepsy. Neurology 58, S9–S20 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2002.*
- 3. S. C. Karceski. Seizure medications and their side effects. Neurology 69, E27–E29 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2007.*
- 4. R. J. Panelli, C. Kilpatrick, Susan M. Moore, Z. Matkovic, W. J. DSouza, T. J. OBrien. The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. Epilepsia 48, 456–463 Wiley-Blackwell, 2007.*



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*NEUROCHIRURGIA,  
NEUROSTIMOLAZIONI,  
STIMOLAZIONE VAGALE*

*Roma, 6-8 giugno 2018*



## ***Displasie corticali focali di tipo I, II e gliosi: Pattern stereo-elettroencefalografici a confronto***

*G. Carfi Pavia<sup>1</sup>, L. de Palma<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, I. Tondo<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, N. Garcia Bengoa<sup>2</sup>, D. Longo<sup>3</sup>, C. Rossi-Espagnet<sup>3</sup>, A. Napolitano<sup>3</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Unità di neurochirurgia dell'epilessia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neurofisiologia Clinica, Cruces University Hospital, Bilbao, Spagna*

<sup>3</sup>*Unità di neuroradiologia, Dipartimento di immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Le displasie corticali focali sono le più comuni malformazioni corticali causa di epilessia farmaco-resistente trattabile chirurgicamente. Sono state classificate in sottotipi neuropatologici che teoricamente rappresentano gruppi omogenei per alterazioni citoarchitetture, caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche e di neuroimmagine. Abbiamo analizzato i diversi pattern neurofisiologici delle displasie focali di tipo I, II confrontandoli con i pazienti con istopatologia aspecifica, per meglio definire un chiaro fenotipo elettroclinico intracranico.

Sono stati individuati retrospettivamente 29 pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia, dopo Video-SEEG, presso il nostro centro dal 2011 al 2017. In particolare abbiamo differenziato il tipo di attività interictale (subcontinua vs sporadica)<sup>1</sup>, i differenti pattern ictali<sup>2,3</sup>, e il grado di estensione di entrambe le attività in assoluto e in rapporto all'eventuale lesione nota (Focale/Regionale/Esteso).

Per il nostro studio sono stati identificati 22 pazienti, 6 con FCD I, 11 con FCD II, e 5 con gliosi. L'età media di esordio crisi era di 6,9 anni (0,1-37,0). La risonanza magnetica è positiva in 19, 6 pazienti hanno eseguito la PET. Al momento dell'ultimo follow up 9 pazienti presentavano una Engel's Scale tipo I (2 FCDI, 5 FCDII, 2 gliosi), 4 tipo II (1 FCD I, 1 FCD II, 2 gliosi), 4 tipo III (1 FCD II), e 5 tipo IV (3 FCD I, 1 FCDII, 1 gliosi).

Lo studio ha permesso chiaramente di differenziare i pazienti con displasia di tipo II dagli altri, non sono invece emerse chiare differenze tra il gruppo delle displasie di tipo I e le gliosi.

### ***Bibliografia***

*1. Chassoux et Al Type II focal cortical dysplasia: Electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. Epilepsia 2012*

*2. Ferrari et Al. Intracranial EEG seizure onset-patterns correlate with high-frequency oscillations in patients with drug-resistant epilepsy. Epilepsy 2016*

*3. Perrucca et Al. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. Brain 2014.*



## **LEATs: fattori predittivi e outcome chirurgico ed epilettologico**

S. Cossu<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>1</sup>, L. de Palma<sup>2</sup>, S. Cappelletti<sup>3</sup>, F. Randi<sup>1</sup>, C. Zanus<sup>6</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, C. Rossi Espagnet<sup>4</sup>, A. Savioli<sup>5</sup>, A. Carai<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>, C.E. Marras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma

<sup>2</sup>Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma

<sup>3</sup>Unità di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma

<sup>4</sup>Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma

<sup>5</sup>Unità di Rianimazione, Dipartimento di Emergenze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma

<sup>6</sup>Dipartimento materno-infantile, IRCCS "Burlo Garofalo"; Trieste

I LEATs (Low grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors) rappresentano il 2-5% di tutti i tumori cerebrali. Si tratta di tumori di basso grado, a lenta crescita, a differenziazione gliale e neuronale, spesso associati a displasia corticale focale o altre anomalie di migrazione neuronale<sup>2</sup>. I più rappresentati sono i gangliogliomi e i DNTs. Il lobo temporale è quello più frequentemente coinvolto. Un'epilessia farmaco-resistente ad esordio precoce è spesso l'unico sintomo associato. I principali fattori predittivi positivi riportati comprendono: totale asportazione della lesione, minore durata di malattia, giovane età alla chirurgia<sup>2,3</sup>.

Obiettivo del lavoro è valutare l'outcome chirurgico e i possibili fattori predittivi positivi in una coorte di pazienti con epilessia associata a LEATs trattata chirurgicamente.

Sono stati arruolati 35 pazienti afferiti al Centro di Chirurgia dell'Epilessia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 2010 al 2017. 32/35 di età inferiore a 18 anni, 3/35 maggiori di 18 anni. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione prechirurgica mediante EEG, RM encefalo e valutazioni neuropsicologiche.

Dei 35 pazienti: 18 pazienti presentavano una lesione temporale, 2 multilobare, 15 extratemporale. 16 avevano un'epilessia farmaco-resistente. 19 sono stati sottoposti a lesionectomia, i restanti a lesionectomia più corticectomia. L'età media alla chirurgia era di 11 anni. All'ultimo follow up l'85% dei pazienti era libero da crisi (Classe Engel I).

La nostra casistica conferma la prevalente localizzazione temporale dei LEATs, l'ottimo outcome chirurgico indipendentemente dalla localizzazione, il ruolo della resezione completa nel raggiungimento di tale outcome e l'importanza di un trattamento chirurgico precoce.

### **Bibliografia**

1. Jemal et al. *Cancer statistics, 2006*. *CA Cancer J. Clin.* 56, 160-130 (2006)

2. Pelliccia et al. *Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy associated tumors*. *J Neurosurg* 127: 1147-1152, 2017

3. Giullioni et al. *Epilepsy surgery of "Low grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors": a retrospective nationwide Italian study*. *Epilepsia*, 58(11):1832-1841, 2017



## ***La stimolazione del Nervo Vago nell'epilessia farmacoresistente: uno studio prospettico caso/controllo***

*F. Dainese<sup>1</sup>, N. Zilio<sup>2</sup>, S. Desiderati<sup>1</sup>, V. Poloni<sup>1</sup>, E. Granieri<sup>1</sup>, F. Paladin<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro Epilessia, UOC Neurologia, ULL3 Serenissima, Venezia*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Ferrara, Ferrara*

La Stimolazione del Nervo Vago (VNS) rappresenta un trattamento palliativo per pazienti con epilessia farmacoresistente, in grado di agire sulla frequenza e severità delle crisi migliorando complessivamente la qualità della vita dei pazienti (1,2). L'obiettivo di questo studio è confermare l'indicazione terapeutica, la sicurezza, e la tollerabilità del trattamento, analizzando i risultati di questa terapia nel follow-up a medio-lungo termine.

Lo studio è prospettico con confronto caso/controllo tra due gruppi consecutivi di pazienti con epilessia farmacoresistente afferenti al Centro Epilessia di Venezia: 24 pazienti sottoposti da almeno 24 mesi ad impianto di VNS e farmacoterapia (G1) e 24 pazienti con esclusivo trattamento farmacologico (G2). I pazienti sono stati seguiti nel corso dell'anno 2017 nell'ambito delle normali visite di follow-up. Sono stati raccolti i dati relativi alla frequenza di crisi mediante un diario dedicato consegnato ad ogni paziente. Qualità della vita, tono dell'umore e sonnolenza diurna sono indagate tramite questionari dedicati somministrati ad ogni paziente a termine dello studio. Vengono poi ricercati eventuali fattori predittivi della risposta al trattamento VNS confrontando i risultati nelle diverse categorie in cui sono stati suddivisi i pazienti.

Abbiamo riscontrato una riduzione statisticamente significativa nella frequenza delle crisi dei pazienti che sperimentano crisi giornaliere nel G1 (nessuna nel G2), ed una riduzione netta dei giorni mensili di crisi di 3,6 nel G1 e 1,1 nel G2. Nessuna differenza è registrata nel numero di farmaci utilizzati. Non sono stati riportati effetti collaterali seri nel corso del follow up. La qualità della vita nel gruppo con VNS sembra essere correlata alla gravità del quadro clinico patologico, misurato sulla base dei FAE provati.

Lo studio dimostra la sicurezza, la tollerabilità, e l'efficacia della VNS anche a distanza di anni dall'intervento in particolare nei pazienti con crisi quotidiane/plurisettimanali. L'analisi della qualità della vita si è dimostrata un buon parametro nel valutare l'outcome di questi pazienti. Ulteriori studi in questo senso saranno necessari per determinare quali pazienti possano giovare maggiormente della VNS.

### *Bibliografia*

- 1. Kawai K, Tanaka T, Baba H, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry. Epileptic Disord. 2017 1;19(3):327-33*
- 2. Arcand J, Waterhouse K, Hernandez-Ronquillo L, et al. Efficacy of Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Is it the Stimulation or Medication? Can J Neurol Sci. 2017 44(5):532-537*



## **Valutazione pre-chirurgica della Zona Epilettogena: concordanza tra metodiche non invasive e la Stereo-EEG nel predire l'outcome**

R. Di Giacomo<sup>1,2\*</sup>, R. Uribe San Martin<sup>3\*</sup>, F. Gozzo<sup>2</sup>, V. Mariani<sup>2</sup>, V. Pelliccia<sup>2</sup>, G. Lo Russo<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Epileptology and Experimental Neurophysiology Unit, Istituto Neurologico "C. Besta", Via Celoria 11, 20133 Milano

<sup>2</sup>"Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, Niguarda Hospital, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano

<sup>3</sup>Department of Neurology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile; Department of Neurology, Hospital Sotero del Río, Santiago, Chile

\*questi autori hanno ugualmente contribuito al lavoro

Valutare come il grado di concordanza tra la localizzazione sublobare derivata da indagini non invasive (video-EEG, RM, FDG-PET) e la Zona Epilettogena (EZ) identificata con Stereo-EEG predica la recidiva di crisi dopo chirurgia in una coorte di pazienti con epilessia focale farmaco-resistente.

Dei 1681 pazienti trattati tra il 1996 e il 2016 presso il Centro di Chirurgia per l'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda, 74 pazienti rispondevano ai criteri di inclusione: valutazione pre-chirurgica<sup>1</sup> comprensiva di video-EEG, RM, FDG-PET e Stereo-EEG; diagnosi istologica; follow-up di almeno un anno (Engel's class<sup>2</sup>). Il grado di concordanza (totale/parziale, discordanza e negativo) è stato stabilito confrontando le aree sub-lobari identificate attraverso ogni metodica non invasiva rispetto all'EZ definita con Stereo-EEG.

Le analisi univariata e multivariata ( $p < 0.2$ ) hanno mostrato che la resezione completa della EZ e la piena concordanza tra Stereo-EEG con video-EEG (HR:0.34;  $p:0.031$ ), RM (HR:0.04;  $p:0.136$ ) e soprattutto con la FDG-PET (HR:0.11;  $p:0.002$ ) determinavano protezione dalla recidiva delle crisi; mentre la localizzazione della EZ nell'insula o la parziale concordanza tra FDG-PET e Stereo-EEG (HR:4.23;  $p:0.0001$ ) erano fattori di rischio per recidiva. I risultati sono stati confermati anche durante l'analisi di sottogruppi (resezione completa della EZ/RM negativa/epilessia temporale rispetto all'extratemporale).

Il grado di concordanza tra studi pre-chirurgici non invasivi e Stereo-EEG può aiutare a predire la probabilità di guarigione prima dell'esecuzione dell'intervento chirurgico, soprattutto se si utilizza una classificazione sub-lobare e si confrontano le aree interessate alla FDG-PET<sup>3</sup> con la EZ identificata attraverso il gold-standard della Stereo-EEG.

### *Bibliografia*

1. Guerrini R et al. Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:35-48

2. Engel J et al. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press; New York: 1993: 609-621.

3. Lucignani G et al. Double-blind stereo-EEG and FDG PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related? *Eur J Nucl Med*. 1996;23:1498-507.



## ***La chirurgia del lobo temporale in pazienti con RM negativa***

V. Mariani<sup>1,2</sup>, M. Revay<sup>1</sup>, V. Pelliccia<sup>1</sup>, P. D'Orio<sup>1</sup>, M. Cossu<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", GOMT Niguarda, Milano

<sup>2</sup>Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico C. Mondino, Pavia

Indicazioni ed efficacia della chirurgia dell'epilessia del lobo temporale nei pazienti con RM negativa è un argomento ancora dibattuto. Obiettivo del lavoro è definire, in questi casi, le indicazioni alla chirurgia, la corretta interpretazione dei dati elettro-clinici e i fattori prognostici per un outcome favorevole, rispetto ai pazienti con epilessia temporale lesionale.

È stata eseguita un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti sottoposti a chirurgia del lobo temporale presso il centro "C. Munari" dal 1996 al giugno 2017, affetti da epilessia focale farmaco-resistente, con RM negativa. Sono stati raccolti ed analizzati i dati anamnestici, elettro-clinici, neuroradiologici, chirurgici e neuropsicologici.

Sono stati inclusi nell'analisi 49 pazienti (età media all'intervento 31,9 anni), 5,7% degli 859 pazienti totali operati nel lobo temporale. La zona epilettogena è stata definita sulla base dei dati di Stereo-EEG in 28 pazienti e di VEEG in 21 pazienti. In 34 pazienti è stata effettuata una lobectomia temporale antero-mesiale, in 10 una lobectomia temporale completa e in 5 una cortectomia laterale. L'istologia, nonostante la RM negativa, ha mostrato 2 sclerosi ippocampali, 1 FCD tipo II, 11 FCD tipo I e in 35 casi è risultata negativa. Attualmente, il 51% dei pazienti è in classe I di Engel (follow-up medio 60 mesi).

I pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, RM negativi, sono candidabili alla chirurgia dopo un'accurata valutazione elettro-clinica e spesso richiedono una chirurgia personalizzata sulla base della stereo-EEG. I risultati, pur meno favorevoli rispetto alla popolazione generale di pazienti operati con epilessia temporale, sono incoraggianti.

### ***Bibliografia***

1. *MRI-negative temporal lobe epilepsy—What do we know? Muhlhofer W et al. Epilepsia 2017, 58(5):727–742.*
2. *Kim SE, Andermann F, Olivier A. The clinical and electrophysiological characteristics of temporal lobe epilepsy with normal MRI. J ClinNeurol 2006;2:42–50.*
3. *Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Patient historical risk factors associated with seizure outcome after surgery for drugresistant nonlesional temporal lobe epilepsy. World Neurosurg 2016;91:205–209.*



## ***Tumore neuroepiteliale polimorfo di basso grado del giovane (PLNTY). Descrizione clinico-chirurgica di un caso e revisione della letteratura***

*M. Martinoni<sup>1</sup>, S. Meletti<sup>2</sup>, L. Mirandola<sup>2</sup>, A. Feletti<sup>3</sup>, E. Caramaschi<sup>4</sup>, P. Bergonzini<sup>4</sup>, A. Todeschini<sup>5</sup>, M. Malagoli<sup>6</sup>, F. Gianno<sup>6</sup>, F. Giangaspero<sup>6</sup>, G. Pavesi<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC di Neurochirurgia, Ospedale Bellaria

<sup>2</sup>Neurologia, AOU Modena; Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena.

<sup>3</sup>UOC di Neurochirurgia, AOU Modena

<sup>4</sup>UOC di Pediatria, AOU Modena

<sup>5</sup>UOC di Neuroradiologia, AOU Modena

<sup>6</sup>Department of Radiological, Oncological and Anatomic-Pathological Sciences, Sapienza, University of Rome, Rome

I tumori neuroepiteliali di basso grado (LGNT) rappresentano una cospicua percentuale di casi operati per epilessia farmacoresistente. Negli ultimi anni sono stati fatti grandi passi avanti nella diagnosi preoperatoria grazie all'utilizzo di metodiche neuroradiologiche e neuropatologiche sempre più precise. La disponibilità di marcatori molecolari e genetici, insieme alla classificazione istopatologica, ha reso possibile una definizione e distinzione delle differenti entità tumorali sino ad ora impossibile. In tale contesto è stata definita per la prima volta nel 2017 una nuova entità tumorale definita tumore neuroepiteliale polimorfo di basso grado (PLNTY).

Con questo lavoro ci proponiamo di descrivere le caratteristiche neuroradiologiche (MRI), neurofisiologiche (EEG, EEG-fMRI) e cliniche del caso presentato e confrontarle con i dieci casi sino ad ora segnalati in letteratura. Verranno discussi ed illustrati i riscontri intraoperatori di rilievo (ecografia intraoperatoria, elettrocorticografia e fluorangiografia intraoperatoria).

Riportiamo il caso di un giovane di 12 anni ricoverato in ospedale per la comparsa di crisi tonico cloniche comparse al risveglio. In anamnesi veniva riportata positività per crisi febbrili all'età di due anni.

Le indagini neuroradiologiche e neurofisiologiche documentavano la presenza di una lesione epilettogena temporo occipitale destra non captante mezzo di contrasto compatibile con lesione di basso grado.

Il paziente veniva dunque sottoposto ad intervento neurochirurgico e la diagnosi istologica definitiva ha deposto per PLNTY. Il decorso post operatorio è risultato regolare privo di complicanze; il paziente presenta un outcome epilettologico Engel Ia.

L'intervento neurochirurgico rappresenta l'intervento di elezione nei LGNT epilettogeni. Solo una precisa definizione diagnostica permette di condurre un adeguato follow up oncologico, neuroradiologico ed epilettologico.

### *Bibliografia*

1. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, Saffery R, Sexton-Oates A, Blumcke I, Capper D, Karajannis MA, Benayed R, Chavez L, Thomas C, Serrano J, Borsu L, Ladanyi M, Rosenblum MK. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):417-429. doi: 10.1007/s00401-016-1639-9



## **Chirurgia dell'epilessia presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena: esperienza dei primi 30 casi**

*S. Meletti<sup>1</sup>, L. Mirandola<sup>1</sup>, G. Giovannini<sup>1</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, G. Monti<sup>1</sup>, M. Malagoli<sup>2</sup>, A. Todeschini<sup>2</sup>, F. Cavalleri<sup>2</sup>, L. Massi<sup>3</sup>, N. Prandini<sup>3</sup>, M. Molinari<sup>4</sup>, D. Ballotta<sup>1</sup>, F. Benuzzi<sup>1</sup>, P. Bergonzini<sup>5</sup>, E. Caramaschi<sup>5</sup>, S. Berlucchi<sup>6</sup>, E. Moriconi<sup>6</sup>, M. Martinoni<sup>6</sup>, A. Feletti<sup>6</sup>, G. Pavesi<sup>6</sup>*

*1 Neurologia, AOU Modena; Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

*2 Neuroradiologia, AOU Modena*

*3 Medicina Nucleare, AOU Modena*

*4 Neuropsicologia, AOU Modena*

*5 Pediatria, AOU Modena*

*6 Neurochirurgia, AOU Modena*

Riportiamo i percorsi diagnostico-terapeutici, l'esperienza, ed i risultati preliminari del programma per la chirurgia dell'epilessia presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena.

Lo studio prechirurgico ha previsto in tutti i pazienti: valutazione epilettologica, monitoraggio VEEG, RM encefalo (3T), valutazione neuropsicologica. In casi selezionati è stata eseguita coregistrazione EEG-fMRI per la localizzazione della zona epilettogena. Dal 2016 tutti i casi sono sottoposti a studio 18FDG-PET. Quando indicato clinicamente i pazienti hanno eseguito protocolli di RM funzionale per la localizzazione delle aree motorie e del linguaggio.

30 pazienti (19 maschi), età media 33 anni (range 5 – 62 anni) sono stati selezionati per la terapia chirurgica. 26 erano pazienti affetti da epilessie focali farmaco-resistenti (con oltre 10 anni di malattia). In 4 casi l'opzione chirurgica è stata proposta precocemente (entro 2 anni dalla diagnosi) senza verificare il criterio di farmaco-resistenza. Tutti i casi presentavano una RM encefalo positiva nell'individuare una lesione potenzialmente epilettogena. In 16 casi l'intervento è stato di lobectomia temporale anteriore (53%), nei rimanenti casi si è trattato di resezioni extra-temporali. Eziologie prevalenti: 'low-grade epilepsy associated tumor (LEAT' nel 40%); sclerosi temporo-mesiale (27%); displasie corticali focali (13%). Complicanze chirurgiche maggiori: nessuna. Outcomes dell'intera casistica: pazienti liberi da crisi (Engel I) 23 (77%). Considerando solo i casi con follow-up > 2 anni (17 casi) l'82% è libero da crisi.

La chirurgia dell'epilessia si conferma una terapia efficace e sicura in pazienti con 'RM encefalo informativa' e dati elettro-clinici concordanti.

### *Bibliografia*

- 1. Tellez-Zenteno JF, et al. Epilepsy Res 2010; 89: 310–18.*
- 2. de Tisi J, et al. Lancet 2011; 378: 1388–95.*



*41° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia*

Poster

*NEUROFISIOLOGIA,  
NEUROIMMAGINI*



## ***Stato epilettico in un caso di SMART: studio EEG e neuroradiologico***

*P. Banfi, F. Turco, A. Sturchio, A. Mercuri\**

*UOC Neurologia e Stroke Unit – Dip. Medicina D'Urgenza;*

*\*O Neuroradiologia - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi –ASST Sette Laghi - Università degli Studi dell'Insubria Varese*

Descrivere le manifestazioni critiche cliniche ed elettroencefalografiche in un caso di “attacchi emicranici simil-stroke dopo trattamento radiante”(SMART) e determinare l'utilità del monitoraggio continuo dell' EEG (c-EEG) e del trattamento appropriato delle crisi.

Riportiamo lo studio neuroradiologico, del liquor cerebrospinale (LCS) ed il c-EEG di un uomo di 42 anni, sottoposto a trattamento chirurgico e radiante per un medulloblastoma cerebellare all'età di 27 anni. Giungeva per febbre e sopore, sviluppando in seguito ricorrenti crisi convulsive all'emisoma sinistro seguite da stato stuporoso ed emiparesi sinistra.

L'esame del LCS documentava normali rilievi citologici, biochimici ed infettivologici (Criptococco, Borrelia, Clamidia, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Cytomegalovirus, Epstein Barr, HIV, Herpes simplex). Il c-EEG rilevava attività epilettiforme continua costituita da onde puntute di ampio voltaggio ripetitive sulle regioni centrali e temporali posteriori di destra. La RM encefalica dimostrava una marcata iperintensità giriforme corticale, iperintensità in T2, FLAIR e DWI con presa di contrasto leptomeningea sulle regioni temporali e parieto-occipitali di destra; lo studio angio-RM escludeva malformazioni artero-venose e/o trombosi venose cerebrali. La somministrazione di fenitoina alla dose di carico di 18 mg/kg seguita da mantenimento portava a risoluzione delle manifestazioni in una settimana, con una progressiva riduzione dell'attività epilettiforme all'EEG; le alterazioni alla RM encefalica scomparivano in due settimane. Il follow-up a sei mesi non documentava esiti clinici o neuroradiologici permanenti.

Lo stato epilettico è stato riportato in rari casi di SMART (1) Il nostro caso suggerisce il ruolo fisiopatologico potenziale delle crisi nella sindrome e sottolinea l'utilità del c-EEG e del trattamento appropriato dello SE per ottimizzare l'outcome clinico.

### *Bibliografia*

*1. Jaraba S et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. Epilepsy & Behaviour 2015*



## ***Fenomeni motori parossistici in sonno: valutazione video-polisonnografica retrospettiva di 43 casi***

*M. Beltrami<sup>1</sup>, G. Bernabè<sup>1</sup>, C. Mutti<sup>1</sup>, I. Trippi<sup>1</sup>, I. Florindo<sup>2</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>UO Neurologia, Università degli Studi di Parma*

*<sup>2</sup>UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*

La diagnosi differenziale fra parasonnie del sonno NREM e crisi ipermotorie in sonno risulta spesso di difficile esecuzione. Scopo dello studio è una rivalutazione video-polisonnografica (VideoPSG) di pazienti con fenomeni motori parossistici in sonno seguiti presso il Centro di Medicina del Sonno di Parma.

Analisi retrospettiva dei pazienti visitati dal 2004 al 2013 con i seguenti criteri di inclusione: almeno due accessi, una PSG, drug-free alla prima visita. Sono stati rianalizzati: anamnesi, semeiologia degli eventi in sonno, dati polisonnografici, Epworth Sleepiness Scale (ESS), EEG in veglia.

Sono stati arruolati 43 pazienti (follow-up medio 3,9 anni). Il 90,7% è risultato affetto da parasonnia, il 4,7% da SHE, il 4,7% né da SHE né da parasonnia. La semeiologia degli episodi era: 46,5% Minor Motor Events (MMEs), 16,3% Paroxysmal Arousals (PA), 23,3% MMEs e PA, 4,7% non fenomeni motori. Alterazioni micro e macrostrutturali del sonno sono state documentate nella maggior parte dei pazienti con prevalente aumento del CAP RATE% (64,9%). L'83% circa dei pazienti mostrava anomalie epilettiformi intercritiche (IED) nella PSG, il 40% nell'EEG in veglia. Il 55,8% dei pazienti è stato trattato con Carbamazepina (CBZ), di cui i 2/3 con miglioramento soggettivo, PSGrafico, ESS score.

L'analisi video-PSG ha permesso di classificare come parasonnici la maggioranza dei casi. I MMEs sono la semeiologia più rappresentata. Il CAP RATE% aumentato conferma la maggiore instabilità ipnica. Interessante il frequente riscontro di IED e la buona risposta alla CBZ nei parasonnici.



## *Malrotazione dell'ippocampo in pazienti affetti da epilessia mioclonica giovanile e fratelli non affetti: ampliamento del fenotipo?*

*L. Caciagli<sup>1</sup>, B. Wandschneider<sup>1</sup>, F. Xiao<sup>1</sup>, C. Vollmar<sup>1,2</sup>, M. Centeno<sup>1</sup>, K. Trimmel<sup>1</sup>, P.J. Thompson<sup>1</sup>, G.P. Winston<sup>1</sup>, J.S. Duncan<sup>1</sup>, M.J. Koeppe<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London, UK

<sup>2</sup>Department of Neurology, Ludwig-Maximilians Universitaet, Munich, Germany

L'epilessia mioclonica giovanile (JME) è una sindrome geneticamente determinata caratterizzata da alterato neurosviluppo<sup>1</sup>. Studi quantitativi di risonanza magnetica (MRI) mostrano anomalie morfo-funzionali delle cortecce e circuiti striato-talamo-corticali frontali<sup>2</sup>. Nonostante l'ippocampo sia una struttura altamente vulnerabile durante il neurosviluppo, non è ancora chiaro se vi siano anomalie a suo carico nella JME.

Abbiamo reclutato 38 pazienti JME, 16 fratelli non affetti e 20 controlli, sottoposti a (1) MRI strutturale (3T), (2) quantificazione volumetrica automatizzata dell'ippocampo<sup>3</sup>, (3) valutazione qualitativa e quantitativa di tratti malrotativi (con due operatori indipendenti), incluse (a) misurazioni del rapporto tra diametro ippocampale verticale e orizzontale, (b) misure di profondità del solco collaterale e (c) angolo paraippocampale<sup>4,5</sup>.

Rispetto ai controlli, pazienti JME e fratelli non affetti presentano un ridotto volume ippocampale sinistro ( $p < 0.01$ ). Tramite criteri qualitativi e quantitativi, abbiamo identificato malrotazione ippocampale in 30 soggetti (sinistra/destra/bilaterale: 22/3/5): 51.4% dei pazienti JME e 50% dei fratelli, rispetto al 15% dei controlli ( $\chi^2$ ,  $p = 0.02$ , Cramer's  $V = 0.31$ ). Rispetto ai controlli, nella JME e nei fratelli si osserva un maggior grado di verticalizzazione ippocampale sinistra e destra, e un angolo paraippocampale sinistro più acuto ( $p < 0.01$ -corrected). Modelli di regressione dimostrano parziale indipendenza tra volume ippocampale e caratteri malrotativi.

Nella JME si denota riduzione volumetrica dell'ippocampo sinistro, nel contesto di alterazioni microstrutturali indice di rotazione incompleta delle strutture temporo-mesiali. Tali anomalie sono l'espressione di un alterato sviluppo ippocampale durante il secondo trimestre di gestazione, e co-segregano in pazienti con JME e fratelli non affetti, suggerendo una sottostante eziologia genetica.

### *Bibliografia*

- 1. Wolff P. et al, Epilepsy Research, 2015*
- 2. O'Muircheartaigh J., Vollmar C. et al., Brain, 2012*
- 3. Winston G.P. et al., Epilepsia, 2013*
- 4. Tsai M.H., Vaughan D.N. et al., Epilepsia, 2016*
- 5. Bernasconi N. et al., Brain, 2005*



## *Prevalenza della Malrotazione Ippocampale nella popolazione generale ed in pazienti con Epilessia del Lobo Temporale Mesiale*

M.E. Caligiuri<sup>1,2</sup>, M. Trimboli<sup>3</sup>, A. Gambardella<sup>3</sup>, A. Labate<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro di Ricerca "Neuroscienze", Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

<sup>2</sup>Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare (IBFM-CNR), Unità di Ricerca Neuroimmagini, Catanzaro

<sup>3</sup>Istituto di Neurologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

La Malrotazione Ippocampale (HIMAL), dovuta all'incompleto ripiegamento delle strutture temporali mesiali durante lo sviluppo fetale, potrebbe rappresentare un marker neuroradiologico di predisposizione all'epilettogenesi nell'Epilessia del Lobo Temporale Mesiale (MTLE)<sup>1</sup>. Scopo di questo studio è valutare la prevalenza di HIMAL nella popolazione generale ed in pazienti con MTLE.

Centosettantatré pazienti MTLE e 92 soggetti sani, con età e sesso similmente distribuiti, hanno eseguito RM strutturale (3D-T1-weighted; TE/TR=3.7/9.2ms, flip-angle=12°, voxel-size=1×1×1mm<sup>3</sup>). La presenza di HIMAL veniva stabilita in cieco da due esaminatori se presenti almeno 3 su otto criteri RM<sup>2</sup>: (1) ippocampo posizionato medialmente al corno temporale; (2) forma dell'ippocampo arrotondata/globosa, orientata verticalmente; (3) fessura corioidea vuota; (4) fimbria dislocata sul bordo dorsolaterale del corno di Ammone; solco collaterale (5) profondo e verticalizzato o (6) sporgente nella fessura corioidea; (7) ridotto giro paraippocampale nella porzione adiacente alla fessura ippocampale; (8) subiculum ispessito.

Con un'inter-rater agreement di 0.98, l'HIMAL era riscontrata in 8 sani (8/92;8.7%) e 35 pazienti MTLE (35/173;20.2%). Nei sani, 6 presentavano HIMAL sinistra (6/92;6.5%), 2 HIMAL destra (2/92;2.2%). Negli MTLE, invece, l'emisfero sinistro era sede di HIMAL in 25 casi (25/173;14.5%), quello destro in 4 (4/173;2%), mentre in 6 l'HIMAL era bilaterale (6/173;3%). In 22 pazienti, il lato dell'HIMAL e quello del focus epilettogeno non coincidevano.

La prevalenza di HIMAL è 2.3 volte superiore nei pazienti MTLE rispetto ai soggetti sani. Ciò suggerisce che, mentre nella popolazione generale l'HIMAL sembra essere un reperto neuroradiologico incidentale, nei pazienti MTLE potrebbe rappresentare un fattore di vulnerabilità all'epilettogenesi.

### *Bibliografia*

1. Yeghiazaryan NS. Temporal lobe epilepsy and hippocampal malrotation: Is there a causal association? *Epilepsy & Behavior*, 2010; 18:502-504.
2. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, Antel S, Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain*, 2005; 128:2442-2452.



## *Neuro Imaging e stato epilettico*

*P. Canovaro<sup>1</sup>, L. Palvarini<sup>2</sup>, C. Mazzoleni<sup>2</sup>, S. Reggiani<sup>1</sup>, L. Bressan<sup>1</sup>, A. Bellini<sup>1</sup>, G.M. Conti<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>UO Neurologia, Osp. Bassini, Milano*

*<sup>2</sup>UO Radiologia, Osp. Bassini, Milano*

La RMN può rappresentare lo strumento per dimostrare le modificazioni nel tempo delle alterazioni di segnale in corso di follow up di stato di male epilettico. Tali modificazioni sono generalmente reversibili e attribuibili a una combinazione di edema citotossico e vasogenico. Le anomalie di imaging cerebrale legate allo stato epilettico sono importanti per impostare il trattamento e per evitare ambiguità in corso di diagnosi e trattamento. I tempi di osservazione risultano variabili e vanno da alcuni giorni a oltre otto mesi.

Una donna di 40 anni affetta da epilessia connatale correlata a sclerosi temporale mesiale giunge alla nostra osservazione per crisi generalizzate subentranti condizionanti uno stato post critico prolungato e un transitorio deficit stenico artuale sinistro. Durante l'osservazione è stata sottoposta a EEG e a RMN encefalo. Lo stato epilettico si è risolto dopo somministrazione di terapia anticomiziale EV.

L'EEG mostra una sofferenza elettrogenetica epilettico specifica a focalità fronto temporale destra. Lo studio RMN delle regioni temporo parietali destre nelle sequenze a TR lungo e FLAIR evidenzia edema e iperintensità della corteccia e della regione sottocorticale con restrizione giriforme del segnale DWI, coerente con la sofferenza elettrogenetica descritta e che si è risolta dopo il trattamento farmacologico.

Questo caso clinico conferma che le alterazioni osservate alla RMN sono un effetto piuttosto che la causa degli eventi comiziali. La RMN può pertanto essere di supporto all' EEG durante il follow-up dello stato epilettico.

### *Bibliografia*

- 1. Chhetri SK1, Mathur S, Soh C, Gosal D. Seizure-induced MRI changes mimicking metastatic brain disease. Journal Of Clinical Neuroscience 2013 Aug 23*
- 2. Gordon Boyd J, Debicki D, Bryan Young G. Temporal Lobe Epilepsy after Refractory Status Epilepticus: An Illustrative Case and Review of the Literature. Epilepsy Research and Treatment 2012*



## **Quando la diagnosi di sindrome paraneoplastica parte dall'EEG: un caso di encefalite autoimmune.**

*A. Castelli, M. Pierantozzi, C. Pachatz, F. Izzi, F. Placidi, N.B. Mercuri, M. Assogna, G. Cola, A. D'Elia, C. Liguori*

*Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma*

Nel gennaio 2018 una donna di 57 anni giungeva alla nostra osservazione per stato confusionale acuto associato a disturbo del linguaggio transitorio a tipo afasia non fluente. Da circa un mese la paziente presentava rallentamento ideomotorio e difficoltà nel reperimento dei vocaboli. Veniva eseguito EEG, documentante anomalie lento – parossistiche sulle regioni fronto – centro – temporali bilaterali, e RM encefalo, documentante esclusivamente un quadro vascolare cronico. Nel sospetto di epilessia veniva impostata terapia con VPA 300 mg x 2. Data la presentazione subacuta del quadro, veniva eseguita rachicentesi, che evidenziava assenza di cellule e protidorrachia nella norma. Visto il perdurare del quadro neurologico ed epilettologico si eseguiva analisi dei biomarcatori di neurodegenerazione che documentava valori elevati di proteina tau (>2186 pg/ml), con positività della proteina 14.3.3. L'ipotesi diagnostica della malattia di Creutzfeldt – Jacob (CJ) veniva però messa in discussione dall'esito negativo del test RT – QuIC eseguito su liquor. Veniva quindi effettuato screening autoanticorpale, che evidenziava positività degli Ab antineuronali CV2.1 su siero, e, successivamente, PET – TC, documentante quadro metabolico compatibile con lesione primitiva polmonare associata a lesioni secondarie ossee ed epatiche.

Nell'inquadramento di un deterioramento cognitivo subacuto, associato al riscontro di anomalie parossistiche aspecifiche, la genesi autoimmune deve essere sempre considerata, nonostante la RM encefalo, soprattutto se eseguita in una fase precoce, non fornisca alcun elemento suggestivo. Inoltre, la proteina 14.3.3 nel liquor, sensibile ma non specifica per la diagnosi di CJ, può essere identificata anche nei disordini neurologici paraneoplastici, che spesso presentano quadri clinici che mimano i sintomi della CJ.

### *Bibliografia*

- 1. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Graus F, et al. Lancet Neurol. 2016.*
- 2. Detection of 14 – 3 – 3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. Saiz A, et al. Ann Neurol. 1999.*



## *Crisi epilettiche e reversible splenial lesion syndrome (RESLES), correlazione o casualità? Descrizione di un caso*

*E. Cesnik<sup>1</sup>, C. Ferri<sup>2</sup>, V. Govoni<sup>2</sup>, V.C. Monetti<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>2</sup>, E. Fallica<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*U.O di Neurologia, Ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura dell'Epilessia, A.O.U. Sant'Anna di Ferrara*

<sup>2</sup>*U.O. di Clinica Neurologica, A.O.U. Sant'Anna di Ferrara*

La sindrome nota come “Reversible splenial lesion syndrome” (RESLES) rappresenta uno spettro di disordini neurologici associati a una lesione reversibile del corpo calloso, più spesso coinvolgente la regione centrale. Non è infrequente l'associazione con crisi epilettiche o con la sospensione di farmaci antiepilettici in pazienti epilettici noti.

Paziente di 24 anni con storia di depressione in trattamento con Clomipramina, Olanzapina, con recente introduzione di Bupropione in terapia, viene per crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche, con secondario trauma facciale. Durante la degenza vengono effettuate indagini neuroradiologiche e elettroencefalografiche; si decide di avviare terapia antiepilettica e di sospendere Bupropione.

Clinicamente la paziente nelle prime giornate di degenza presenta un evidente rallentamento ideo-motorio associato a stato confusionale, interpretato come possibile prolungato stato post-critico. I numerosi EEG effettuati in tale fase hanno documentato anomalie epilettiformi diffuse inscritte in un'attività di fondo rallentata e irregolare. Lo studio RM cerebrale con mdc ha rilevato un'area ovalare nello splenio del corpo calloso, ipointensa in T1, iperintensa in T2, con restrizione del segnale in diffusione, senza assunzione di mdc. Un successivo follow-up clinico, elettroencefalografico e neuroradiologico ha permesso di rilevare nell'arco di un mese la scomparsa dell'anomalia neuroradiologica e una sostanziale normalizzazione del quadro clinico e EEGrafico.

Il Bupropione è noto per la sua azione proconvulsivante, ed è verosimile che abbia giocato un ruolo nella epilettogenesi della nostra paziente, favorendo indirettamente un transitorio edema citotossico che ha portato alla formazione della lesione transitoria a carico dello splenio del corpo calloso (RESLES).

### *Bibliografia*

1. Zhu Y, Zheng J, Zhang L, Zeng Z, Zhu M, Li X, Lou X, Wan H, Hong D. Reversible splenial lesion syndrome associated with encephalitis/encephalopathy presenting with great clinical heterogeneity. *BMC Neurol.* 2016 Apr 18;16:49.

2. Oster J, Doherty C, Grant PE, Simon M, Cole AJ. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia.* 2003 Jun;44(6):852-854.

3. Pesola GR, Avsarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med.* 2002 Apr;22(3):235-239. *Riferimenti*



## ***Asimmetrie strutturali della sostanza bianca e disturbi del linguaggio nelle epilessie focali e generalizzate non lesionali: studio RM-DTI e Fmri***

*I. Lagorio<sup>1</sup>, D. Tortora<sup>2</sup>, B. Toselli<sup>3</sup>, M.S. Severino<sup>2</sup>, M.M. Mancardi<sup>4</sup>, T. Giacomini<sup>4</sup>, M.S. Vari<sup>2</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, M. Sole<sup>1</sup>, G. Morana<sup>2</sup>, A. Rossi<sup>2</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Istituto Giannina Gaslini, UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari;*

<sup>2</sup>*Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuroradiologia;*

<sup>3</sup>*Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi, Università degli studi di Genova*

<sup>4</sup>*Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuropsichiatria Infantile*

Valutare l'associazione tra organizzazione strutturale della sostanza bianca con le alterazioni del linguaggio e lateralizzazione atipica nelle epilessie non lesionali.

Trenta pazienti (10 generalizzati, 20 focali) destrimani (età media: 15±8 anni, range: 3-40) sottoposti a RM DTI e funzionale. L'indice di lateralizzazione è stato calcolato con fMRI (generazione di verbi). La disabilità linguistica è stata stimata attraverso la Griffith Mental Development Scale (GMDS), le scale WISC III/IV o WAIS a seconda dell'età.

Sono stati valutati i seguenti fasci di sostanza bianca dei circuiti del linguaggio: i Segmenti Anteriore, Posteriore e Lungo del Fascicolo Arcuato (AF), il fascicolo fronto-occipitale inferiore (IFOF), il fascicolo Longitudinale inferiore (ILF), il Corpo Calloso (CC), e il Fascicolo Uncinato (UF). Per ciascun fascio sono stati esaminati parametri macro (Volume, lunghezza, track count e voxel count) e micro-strutturali (FA, MD, RD, AD) per ciascun fascio.

I pazienti con epilessia presentano una riduzione dei parametri volumetrici in molti fasci di sostanza bianca rispetto ai controlli ( $P < .05$ ). I pazienti con disabilità linguistica hanno alterazioni della sostanza bianca dei fascicoli del linguaggio rispetto a quelli le cui performance linguistiche sono normali ( $P < .05$ ). La fMRI ha confermato un pattern di dominanza linguistica atipica nei pazienti (LI media = 0.193) e la sua associazione sia con la compromissione del linguaggio sia con alterazioni microstrutturali ( $P < .05$ ).

La differente organizzazione dei fasci di sostanza bianca dei circuiti del linguaggio riscontrata in pazienti con epilessia non lesionale, si associa ad una alterazione della funzione verbale e ad una lateralizzazione atipica.



## ***Le HFO dei Potenziali evocati somatosensoriali come marker di risposta ai farmaci antiepilettici***

*J. Lanzone, L. Ricci, M. Tombini, G. Assenza*

*UCBM Università Campus Biomedico Roma*

Lo studio delle oscillazioni ad alta frequenza (HFO, high frequency oscillations) dei potenziali evocati somatosensoriali (PESS) rappresentano un eccellente modello per lo studio neurofisiologico delle proiezioni talamo-corticali e dell'attività inibitoria corticale, che svolgono un ruolo fondamentale nella genesi e diffusione dell'attività epilettica. Infatti le HFO-PESS registrate allo scalpo dopo stimolazione elettrica del nervo mediano sono costituite da un burst pre-sinaptico (pre-N20) dovuto alla depolarizzazione delle proiezioni talamiche in corteccia somatosensoriale primaria, e un burst post-sinaptico (post-N20) che riflette l'eccitabilità neuronale intracorticale<sup>1</sup>.

Questo studio si propone di verificare l'influenza dei farmaci antiepilettici sulle HFO-PESS.

In 15 pazienti epilettici, di cui 5 drug-naive (DN) e 10 in trattamento (IT), abbiamo registrato l'attività elettrica da scalpo evocata dalla stimolazione del nervo mediano di destra e di sinistra (2000 stimoli per lato, 4,9Hz, sopra-soglia motoria). Dopo identificazione della N20, i tracciati sono stati filtrati tra 400-800 Hz per estrarre le HFO, analizzate mediante Autosignal v1.7. Ampiezza, potenza, latenza e numero di onde del burst pre- e del burst post-sinaptico sono stati analizzati.

La popolazione di pazienti IT ha dimostrato di avere aree sottese dalla curva del burst post-N20 significativamente inferiori rispetto ai pazienti DN sia a destra che a sinistra, suggerendo un'effetto selettivo dei farmaci antiepilettici sulla eccitabilità neuronale intracorticale.

Le HFO-PESS sono un buon candidato per avere una misura neurofisiologica della eccitabilità corticale sensibile alla efficacia della terapia antiepilettica

### *Bibliografia*

1. Ozaki I, Hashimoto I. Exploring the physiology and function of high-frequency oscillations (HFOs) from the somatosensory cortex. *Clin Neurophysiol* 2011;122(10):1908-23.



## *Pattern EEG a tipo “extreme delta brush” come indice prognostico negativo in un caso di Encefalite da anticorpi anti-NMDAR*

*E. Nardi Cesarini<sup>1</sup>, A. Verzina<sup>1</sup>, A. Mancini<sup>1</sup>, M. Romoli<sup>1</sup>, M. Di Filippo<sup>1</sup>, P. Calabresi<sup>1-2</sup>, C. Costa<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia*

<sup>2</sup>*IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma*

Le encefaliti ab anti-NMDAR sono una sindrome associata a sintomi neuropsichiatrici, alterazioni del livello di coscienza e crisi epilettiche.

Descriviamo il caso di una paziente di 30 anni, affetta da epilessia mioclonica giovanile in terapia con levetiracetam, giunta alla nostra attenzione, in seguito alla comparsa di episodi confusionali, agitazione psicomotoria, deficit mnesici per fatti recenti ed ecolalia. L'esame RM encefalo evidenziava multiple lesioni della sostanza bianca, prevalenti a livello frontale, quest'ultime captanti m.d.c., compatibili con quadro di ADEM. L'esame liquorale presentava 6 cellule/mm<sup>3</sup>, con PCR virus negativa. L'EEG mostrava un pattern tipo “extreme delta brush” (EDB). In relazione al reperto EEGrafico e al quadro clinico veniva posto il sospetto diagnostico di encefalite ab anti-NMDAR ed introdotta terapia immunosoppressiva di prima linea (steroidica e plasmaferesi). Tale diagnosi trovava conferma nei giorni successivi nella positività su liquor e su siero degli ab anti-NMDAR. A completamento diagnostico sono state eseguite indagini neuroradiologiche che hanno escluso cause di secondarietà. In considerazione della parziale risposta clinica, la paziente è stata sottoposta a terapia di seconda linea con rituximab e.v. con sostanziale completo recupero dello status quo-ante.

Vari autori hanno descritto la presenza di un quadro EEG “extreme delta brush”, nei pazienti con positività per gli ab anti-NMDAR, anche se ancora non è chiara la natura di tale pattern. Nel nostro caso clinico, l'EDB è regredito contestualmente al miglioramento del quadro clinico della paziente, per cui, è stato interpretato più come marcatore prognostico negativo per durata e severità della patologia, che come pattern di tipo epilettico.

### *Bibliografia*

*1. S. E. Schmitt et al. Extreme delta brush (a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis) Neurology settembre 2012*

*2. F. Graus et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, Lancet Neurol, febbraio 2016.*



## Misura di connettività funzionale EEG della microstruttura del sonno (CAP) nella Epilessia Frontale Notturna

M. Puligheddu, G. Busonera\*, G. Zanetti\* R. Ferri<sup>^</sup>, L. Parrino<sup>o</sup>, G. Milioli<sup>o</sup>, M. Cogoni\*

Centro Epilessia e Disturbi del Sonno, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari  
\*CRS4, Center for Advanced Studies, Research and Development in Sardinia, Edificio 1 Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, Pula  
<sup>^</sup>Oasi Research Institute - IRCSS, Troina  
<sup>o</sup>Centro Disturbi del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Parma

Il presente lavoro si propone di analizzare la coerenza spettrale EEG in soggetti affetti da epilessia frontale notturna (NFLE\SHE)<sup>1</sup> calcolata su specifiche figure della microstruttura del sonno NREM: il pattern alternante ciclico (CAP)<sup>2</sup> al fine di individuare un pattern di connettività funzionale<sup>3</sup> identificativo della NFLE\SHE rispetto ad un gruppo omogeneo di controlli sani.

13 soggetti affetti da NFLE\SHE primaria e 11 controlli omogenei sono stati registrati in videosorveglianza notturna secondo i criteri del manuale AASM<sup>4</sup>. La coerenza è stata quindi calcolata sulle fasi A1 del CAP in epoche di 4 secondi su ogni coppia di elettrodi, per ogni soggetto, nelle diverse bande di frequenza ( $\delta, \theta, \alpha, \beta, \gamma$ ) per individuare la distribuzione spaziale (reti e nodi) ed una probabilità di di segregazione in differenti ordini di classi e regioni anatomiche tra NFLE e controlli.

Importanti differenze di connettività sono state evidenziate in particolare per i range di frequenza 0-4 Hz e 7-11 Hz rispettivamente: mentre i controlli mostrano distribuzione uniforme tra reti e nodi, i soggetti NFLE mostrano alti valori di coerenza nelle regioni occipito-parietali e bassi valori nelle aree frontali ( $p < 0.05$ ) in assenza di asimmetrie di lato. Nessuna differenza nella banda theta, mentre per le frequenze rapide si confermano lo stesso trend con potenza minore.

I risultati di questo studio evidenziano una significativa differenza nei circuiti fronto-temporali nei soggetti con epilessia ottenuta con un metodo semplice che, a partire dalla registrazione EEG in sonno, evidenzia un pattern NFLE distinto dal controllo sano dal punto di vista della connettività funzionale.

### Bibliografia

1. P. Tinuper et al., "Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy.," *Neurology*, 2016.
2. M. G. Terzano and L. Parrino, "Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP)," *Sleep Med. Rev.* 2000.
3. Ferri et al., "Non-linear EEG measures during sleep: Effects of the different sleep stages and cyclic alternating pattern," *Int. J. Psychophysiol.* 2002.
4. R. B. Berry et al., *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Version 2.4.* 2017.



## ***Stato di male epilettico refrattario de novo a sospetta genesi autoimmune (A-NORSE): caratteristiche elettrocliniche e risposta alla terapia***

*A. Vogrig<sup>1</sup>, G. Pauletto<sup>1</sup>, S. Segatti<sup>2</sup>, E. Corazza<sup>2</sup>, A. Marini<sup>2</sup>, P. Dolso<sup>1</sup>, M. Fabris<sup>3</sup>, F. Curcio<sup>3</sup>, M. Valente<sup>1,2</sup>, G.L. Gigli<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria di Udine*

<sup>2</sup>*Unità di Neurologia, Dipartimento di Medicina (DAME), Università degli Studi di Udine*

<sup>3</sup>*Istituto di Patologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine*

Caratterizzare le caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche (EEG) e di risonanza magnetica (RM) encefalo di una coorte di pazienti con stato di male epilettico refrattario a presunta genesi autoimmune (A-NORSE).

Studio retrospettivo, osservazionale, di tutti i pazienti testati presso il nostro laboratorio per la presenza di anticorpi diretti versus antigeni onconeurali e/o di superficie, con diagnosi finale di NORSE (definizione ILAE 2018),<sup>1</sup> ed evidenza di una genesi immuno-mediata (Consenso del 2016).<sup>2</sup>

Nell'intervallo 2009-2017 (9 anni) 964 pazienti sono stati testati nel nostro laboratorio. Di questi, 12 (1%) rispettavano i criteri per A-NORSE. Età mediana: 54 anni (range: 24-81); 75% di sesso maschile. Un'etiologia autoimmune è stata sospettata sulla base di: 1) Pattern di RM encefalo compatibile con una diagnosi di encefalite autoimmune (75%); 2) Evidenza di alterazioni infiammatorie al liquor (41%); 3) Positività anticorpale (33%); 4) Risposta all'immunoterapia (42%). Le alterazioni RM encefalo includevano: lesioni iperintense in T2 o FLAIR, a livello temporo-mesiale (33%); multiple alterazioni cortico-sottocorticali (25%); interessamento nastriforme della corteccia (17%). Le positività anticorpali riscontrate includevano: NMDAR (2 pazienti), CASPR-2 e Ma2 (1 paziente ciascuno). L'immunoterapia (bolo steroideo, plasmaferesi, immunoglobuline endovena, rituximab) è stata praticata in 8 pazienti (67%). Il 71% dei pazienti trattati con immunoterapia è risultato libero da crisi nel follow-up, contro il 25% dei pazienti non trattati.

La sindrome NORSE è una manifestazione a possibile genesi autoimmune. Il riconoscimento precoce di una causa immuno-mediata riveste notevole rilevanza, dato che i pazienti trattati con immunoterapia presentano un outcome migliore.

### ***Bibliografia***

*1. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Epilepsia. 2018 Feb 24.*

*2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391-404.*



## ***Nuove alterazioni RM in epilessia post-traumatica: conseguenza o nuova patologia?***

*C. Zanchi, M. Gardinetti, L. Valente, M. Zadra, F. Fiacco*

*UO Neurologia, ospedale Bolognini di Seriate, ASST Bergamoest*

Le alterazioni alla RM encefalo, effettuata dopo una crisi comiziale, sono considerate generalmente la causa di epilessia, ma non bisogna dimenticare che potrebbero esserne la conseguenza. La concomitante insorgenza di deficit neurologici può complicare ulteriormente il quadro.

Descriviamo il caso di un uomo di 36 anni, affetto da epilessia focale in esiti di severo trauma cranico, occorso 12 anni prima, determinante lesioni cerebrali diffuse, prevalenti sulle regioni fronto-temporali di sinistra, associate ad afasia espressiva.

Il paziente giunge alla nostra osservazione per crisi focale secondariamente generalizzata, occorsa dopo 10 anni di benessere, in corso di terapia antiepilettica immodificata. L'obiettività neurologica documentava intensa cefalea, anoressia ed emianopsia destra. Veniva pertanto eseguita una RMN encefalo, che rilevava la comparsa di un marcato ed esteso ispessimento della corteccia temporo-parieto-occipitale di sinistra e del giro del cingolo, con iperintensità della sostanza bianca adiacente e minima captazione di gadolinio, in assenza di alterazioni in diffusione, di incerto significato. L' EEG mostrava abbondanti anomalie epilettiche e crisi elettriche ripetute localizzate sulle regioni fronto-temporali di sinistra, corrispondenti spazialmente con la nota area malacica. Gli esami ematochimici non erano significativi.

Il paziente rifiutava ulteriori accertamenti e veniva dimesso con indicazione a desametasone e a successive modifiche della terapia antiepilettica, volte a ridurre, fino alla scomparsa, le anomalie epilettiche precedentemente segnalate. I controlli seriati di RMN encefalo hanno mostrato la progressiva risoluzione della estesa alterazione di segnale localizzata in sede temporo-parieto-occipitale, confermandone così la natura transitoria crisi-correlata, seppure non spazialmente sovrapponibile alle anomalie EEG registrate.

### *Bibliografia*

- 1. A Mendes, L Sampaio. Brain magnetic resonance in status epilepticus: a focused review. Seizure-European Journal of Epilepsy, (2016) 63 - 67*
- 2. A Cianfoni, M Caulo, A Cerase, G Della Marca, C. Falcone, GM Di Lella, S. Gaudino, J. Edwards, C. Colosimo. European journal of Radiology 82 (2013) 1964-1972*