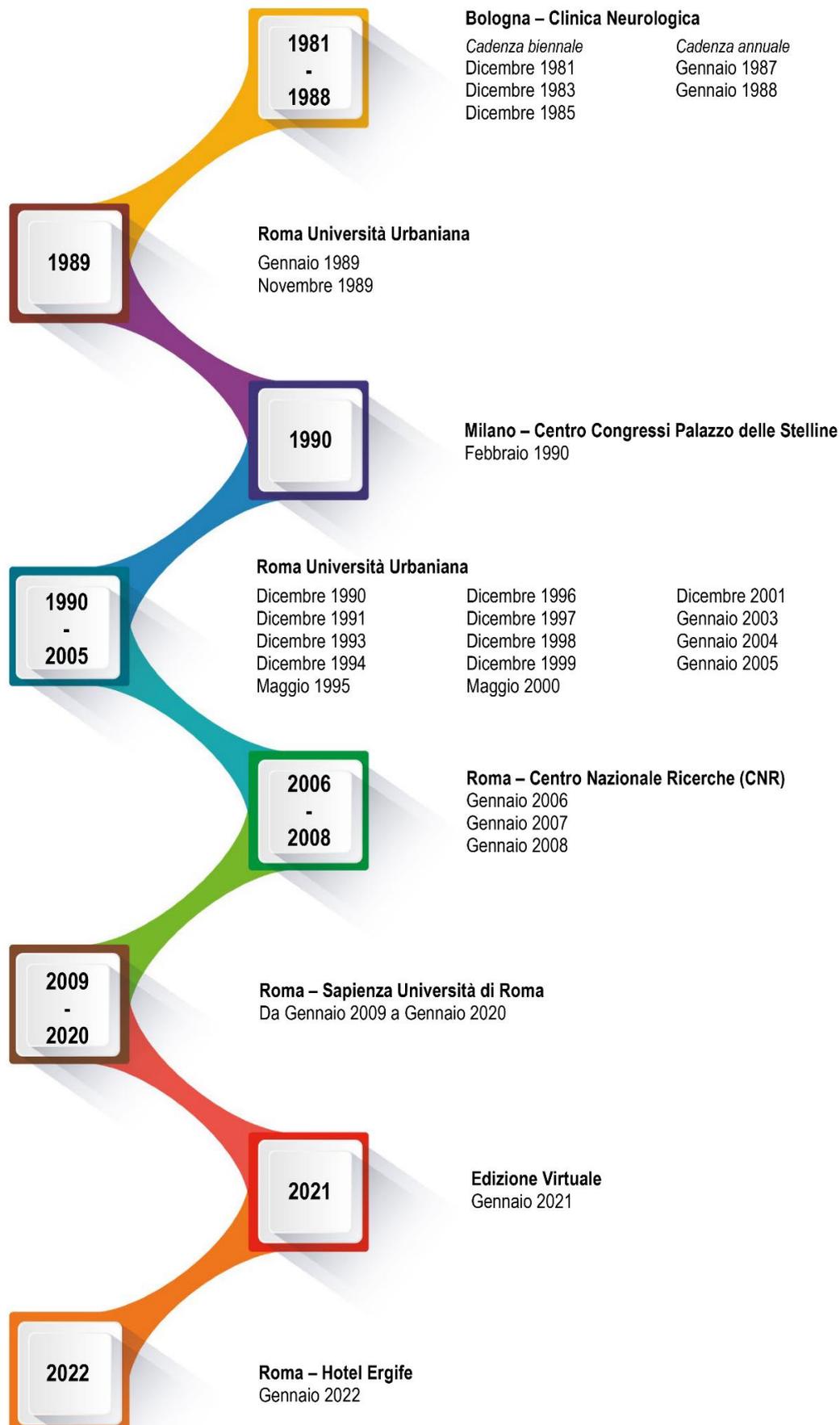


**39° RIUNIONE  
POLICENTRICA  
IN EPILETTOLOGIA  
27-28  
GENNAIO **2022****

**PROGRAMMA SCIENTIFICO  
LIBRO DEGLI ABSTRACT**

# “Perché non siamo nati ieri ...”

Le tappe delle Riunioni Policentriche LICE



## **Consiglio Direttivo LICE 2021-2024**

### **Presidente**

*Laura Tassi*

### **Vicepresidente**

*Carlo Andrea Galimberti*

### **Past President**

*Oriano Mecarelli*

### **Segretario**

*Flavio Villani*

### **Tesoriere**

*Angela La Neve*

### **Consiglieri**

*Carmen Barba*

*Francesca Bisulli*

*Francesco Brigo*

*Gaetano Cantalupo*

*Giuseppe d'Orsi*

*Monica Lodi*

*Nicola Specchio*

## **Comitato Scientifico Policentrico 2022**

*Simona Balestrini*

*Carmen Barba*

*Francesca Bisulli*

*Gaetano Cantalupo*

*Giuseppe d'Orsi*

*Angela La Neve*

*Monica Lodi*

*Oriano Mecarelli*

*Laura Tassi*

## **Sede**

Ergife Palace Hotel & Conference Center  
Via Aurelia, 619 – Roma  
Tel: +39 06 66441

## **Obiettivo Formativo**

Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

## **ECM**

PTS - Provider n.1293 - ha provveduto all'accreditamento dell'evento no. 338736 per un massimo di 500 discenti con 3,3 crediti formativi per le seguenti categorie professionali:

Medico Chirurgo: Neurologia, Neuropsichiatria Infantile, Neurofisiopatologia, Neurochirurgia, Neuroradiologia, Pediatria, Pediatria (Pediatri di libera scelta)

Biologo; Infermiere; Infermiere Pediatrico; Tecnico di Neurofisiopatologia; Psicologo.

I partecipanti saranno dotati di **codice a barre** per la rilevazione della presenza in aula. Ai fini dell'attribuzione dei crediti formativi, **i partecipanti dovranno garantire il 90% della propria presenza nonché compilare la scheda di valutazione** disponibile, unitamente all'attestato di partecipazione, nella **user area** accessibile con le stesse credenziali (user e password) utilizzate per effettuare l'iscrizione (il link di accesso alla user area sarà inviato a mezzo e-mail). **Il percorso formativo dovrà essere completato entro 72 ore dal termine dell'evento formativo.** Completata la scheda di valutazione e verificata la presenza, i partecipanti potranno scaricare il certificato relativo al conseguimento dei crediti.

## **Segreteria Organizzativa e Provider ECM 1293**



CONGRESSI

SEGRETERIA LICE

Via Nizza 45

00198 Roma

Tel: 06 85355590 – Fax: 06 85356060 – e-mail: [lice.informa@ptsroma.it](mailto:lice.informa@ptsroma.it)

[www.eventi-lice.org](http://www.eventi-lice.org)

## Giovedì 27 gennaio

09:30 Registrazione

### SALA LEPTIS MAGNA

**10:30 – 13:00 Riunione Commissione Genetica**

#### **Sindromi genetiche con epilessia assenze**

**10:30-10:40** **Introduzione all'argomento e presentazione della giornata**  
*R. Guerrini (Firenze), F. Zara (Genova)*

**10:40-10:55** Presentazione e discussione di due casi clinici con mutazioni *NEXMIF*

**Epilessia generalizzata farmaco-resistente e disabilità intellettiva moderata, assenze e mioclonie palpebrali**  
*V. Doccini, A. Boncristiano (Firenze)*

**Epilessia generalizzata con mioclonie in bambina con ritardo e difficoltà di regolazione comportamentale. Mioclonie massive registrate**  
*M. Montomoli (Firenze)*

**10:55-11:10** Presentazione e discussione di due casi clinici con mutazioni *SYNGAP1*

**Assenze e fixation off-sensitivity in una encefalopatia epilettica e dello sviluppo associata a *SYNGAP1***  
*M. Mastrangelo (Roma)*

**Epilessia con assenze, mioclonie e disprassia orobuccale**  
*A. De Dominicis (Roma)*

**11:10-11:25** Presentazione e discussione di due casi clinici con mutazioni *SLC6A1*

**Epilessia assenze farmaco-resistente e farmacosensibile in due fratelli**  
*S. Pellacani, C. Marini (Pisa, Ancona)*

**Epilessia con assenze farmaco-resistenti e disabilità intellettiva**  
*E. Crotti (Brescia)*

**11:25-11:40** Presentazione e discussione di due casi clinici con mutazioni *GLUT1-SCL2A1*

**Assenze precoci e ritardo di sviluppo**  
*C. Marini (Ancona)*

**Assenze "tipiche" e assenze con mioclono-atonie**  
*F. Darra, M.G. Ruggiu (Verona)*

**11:40-11:55** Presentazione e discussione di un caso clinico con mutazione *GABRA2*

**Gemelle monozigoti con assenze e variante in *GABRA2***  
*L. Licchetta (Bologna)*

**11:55-12:10** Presentazione e discussione di tre casi clinici con mutazioni *CHD2*

**Caso clinico**  
*R. Solazzi (Milano)*

**Stato con eyelid mioclonica**

*F. Darra, B. Rasori (Verona)*

**Coppia di fratelli con "eyelids myoclonia with absences" e mutazione in *CHD2***

*F. Fortunato (Catanzaro)*

**12:10-12:25**

Presentazione e discussione di casi clinici con mutazioni di altri geni

**Due casi di delezione con coinvolgimento gene *NRXN1* ed epilessia assenze**

*E. Crotti (Brescia)*

**Bambina con assenze tipiche e mutazione *PCDH19***

*D. Battaglia (Roma)*

**12:25 – 13:00 Studi Collaborativi**

Aggiornamenti e nuove proposte

**FAME**

*A. Coppola (Napoli)*

**Epilessie Miocloniche Progressive**

*L. Canafoglia (Milano)*

**Studio storia naturale della Malattia di Lafora**

*R. Michelucci (Bologna)*

**Epilessie Focali (mTOR pathway)**

*L. Licchetta, T. Pippucci (Bologna)*

**Correlazione genotipo-fenotipo nella Sindrome di Pallister-Killian**

*E. Ricci (Bologna)*

**Correlazione genotipo-fenotipo nell'aploinsufficienza di *MEF2C***

*F. Raviglione (Rho)*

**13:00 – 14:00**

Pausa pranzo

**14:00 – 15:00 Riunione Commissione Videoteca**

**Variazioni età-dipendenti della semiologia delle crisi**

Moderatori: *P. Costa (Trieste), G. Didato (Milano)*

**14:00**

**Sindrome di Lennox-Gastaut**

*E. Tartara (Pavia)*

**14:20**

**Sindrome di Dravet**

*F. Darra (Verona)*

**14:40**

**Epilessie Focali**

*L. Di Vito (Bologna), V. Pelliccia (Milano)*

**15:00 – 16:30 Epilettologia in età evolutiva – I parte**

Moderatori: *M.P. Canevini (Milano), M. Duca (Macerata)*

*Presentazione di casi clinici*

**15:00 Crisi focali ipomotorie in cluster a evoluzione favorevole in bambina con ipoplasia ipofisaria e ipotiroidismo centrale**

*A. Mingarelli, C. Colonna, S. Barbieri, F. Raviglione (Rho-MI)*

**15:15 Epilessia e disturbo parossistico del movimento nel lattante, quale link?**

*Y. Vaia, D. Tonduati, R. Previtali, E. Alfei, S.M. Bova, I. Fiocchi, S. Malgesini, S. Masnada, S. Olivotto, M. Lodi, P. Veggiotti (Milano, Lodi)*

**15:30 Encefalopatia epilettica a eziologia ignota: quale diagnosi?**

*E. Amadori, A. Riva, F. Marchese, M. Iacomino, S. Buratti, P. Striano, M.S. Vari (Genova)*

**15:45 Epilessia focale temporale associata a sclerosi ippocampale: dalle crisi febbrili alla chirurgia in una famiglia**

*G. Magli, M.C. Melis, A. Nuvoli, D.M. Simula, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato (Sassari)*

**16:00 Episodi di emiplegia alternante associati a rallentamento EEG emisferico indotti dall'iperpnea in bambina di 7 anni con cefalea**

*R. Di Censo, J. Proietti, S. Spolverato, A. Bucci, M. Plebani, A. Lanterna, F. Piardi, T. Lo Barco, G. Cantalupo, E. Fiorini, E. Fontana, B. Dalla Bernardina, F. Darra (Verona, Bergamo, Negrar-VR)*

**16:15 Epilessia temporale ad andamento atipico: forma “self-limited” con alterazioni neuroradiologiche crisi-relate o quale eziologia sottostante?**

*V. Pelliccia, F. Gozzo, S. Olivotto, G. Giovannelli, P. d’Orio, L. Tassi (Milano, Firenze)*

**16:30 – 17:00 Pausa caffè**

## *Crisi focali ipomotorie in cluster a evoluzione favorevole in bambina con ipoplasia ipofisaria e ipotiroidismo centrale*

A. Mingarelli<sup>1</sup>, C. Colonna<sup>1</sup>, S. Barbieri<sup>2</sup>, F. Raviglione<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UONPIA ASST-Rhodense, Rho (MI)

<sup>2</sup> UOC Pediatria ASST-Rhodense, Rho (MI)

Presentiamo il caso di una bambina con esordio all'età di 7 mesi di crisi focali ipomotorie in cluster, ad evoluzione favorevole, associate a ipoplasia ipofisaria e ipotiroidismo centrale.

Bambina di 7 mesi, ricoverata per crisi focali in cluster inizialmente motorie poi a semeiologia ipomotoria. All'ingresso, si associa quadro di scarso accrescimento staturo-ponderale e difficoltà di alimentazione. Effettuati accertamenti diagnostici metabolici, neurologici ed endocrinologici con riscontro di ipoplasia adeno-ipofisaria e ipotiroidismo centrale. Ottima risposta alla terapia con CBZ a basso dosaggio. All'anamnesi familiare, pregressa interruzione elettiva di gravidanza per feto affetto da quadro malformativo cerebrale associato a ipotelorismo e labiopalatoschisi (amniocentesi con cariotipo e CGH Array fetali nella norma).

Esame Neurologico: nei limiti di norma, lieve ritardo motorio e nei passaggi posturali.

Esami Neurofisiologici: registrazioni Video-EEG prolungate e seriate, con documentazione di crisi focali ipomotorie a focalità iniziale temporo-occipitale sinistra.

Neuroimmagini RMN encefalo: quadro di ipoplasia adenoipofisaria con assottigliamento del peduncolo, non alterazioni di segnale in sede corticale.

Terapia CBZ per 3 mesi, poi scalata fino alla sospensione senza recidiva di crisi.

Discutiamo il fenotipo elettroclinico e etiologico delle crisi associate al quadro clinico descritto.

## *Epilessia e disturbo parossistico del movimento nel lattante, quale link?*

Y. Vaia<sup>1,2</sup>, D. Tonduti<sup>1,2</sup>, R. Previtali<sup>1,2</sup>, E. Alfei<sup>2</sup>, S.M. Bova<sup>2</sup>, I. Fiocchi<sup>2</sup>, S. Malgesini<sup>3</sup>, S. Masnada<sup>2</sup>, S. Olivotto<sup>2</sup>, M. Lodi<sup>2</sup>, P. Veggiotti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Università degli studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria infantile, Milano

<sup>2</sup> Ospedale dei bambini "Vittore Buzzi", U.O.C Neurologia Pediatrica, Milano

<sup>3</sup> Ospedale Maggiore di Lodi, U.S.C. Neuropsichiatria Infantile, Lodi

Le epilessie del primo anno di vita costituiscono un capitolo importante e complesso della diagnostica epilettologica; l'attenta analisi dei pattern elettroclinici e del quadro neurologico risulta indispensabile per guidarne l'iter diagnostico e terapeutico.

Descriviamo il quadro di un lattante con anamnesi familiare muta, con esordio all'età di 3 mesi e 6 giorni, di un cluster di crisi focali a secondaria generalizzazione, occorse in benessere ed a risoluzione spontanea. Nei giorni successivi comparsa di manifestazioni discinetiche al risveglio a media velocità, piccola ampiezza e variabile intensità, interessanti volto, tronco ed arti, pluriquotidiane e persistenti, prive di chiaro corrispettivo elettroencefalografico.

Obiettività neurologica e sviluppo psicomotorio nella norma. Le indagini di imaging, il liquor di base, gli esami infettivologici sierici e liquorali, nonché il primo screening metabolico, risultavano nella norma. Si effettuava test rapido ematico per deficit di GLUT1, negativo.

Tre settimane dopo, ricomparsa di episodi accessuali con semeiologia polimorfa analoga all'esordio, la cui registrazione EEG critica risultava suggestiva di un focolaio bitemporale a bascule. Si discuteranno le possibili ipotesi eziologiche nell'ambito delle epilessie ed encefalopatie associate a disturbo del movimento ad esordio nel primo anno di vita e gli approcci terapeutici.

### *Bibliografia*

1. A. Papandreou, F.R. Danti, R. Spaul, V. Leuzzi, A. Mctague, M. A Kurian. (2020). *The expanding spectrum of movement disorders in genetic epilepsies. Dev Med Child Neurol.* 62(2):178-191
2. G. Garone, A. Capuano, L. Travaglini, F. Graziola, F. Stregapede, G. Zanni, F. Vigevano, E. Bertini, F. Nicita. (2020). *Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias.*
3. E.H. Lee. (2018). *Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. Korean J Pediatr*61(4):101-107

## Encefalopatia epilettica a eziologia ignota: quale diagnosi?

E. Amadori<sup>1</sup>, A. Riva<sup>2</sup>, F. Marchese<sup>1</sup>, M. Iacomino<sup>2</sup>, S. Buratti<sup>3</sup>, P. Striano<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

<sup>2</sup> U.O.C. di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Genova

<sup>3</sup> Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Bambino di 5 anni, affetto da encefalopatia epilettica farmacoresistente, disabilità motoria ed intellettiva, afasia, disturbo del movimento ed ipotiroidismo primario, ad eziologia ignota.

Origini marocchine. Anamnesi personale e familiare muta; negata consanguineità. All'età di 2.6 anni, in seguito ad episodio febbrile, esordio di crisi epilettiche focali con e senza secondaria generalizzazione, a frequenza variabile, rapidamente farmacoresistenti.

A fronte di uno sviluppo psicomotorio nella norma, si assisteva ad una progressiva regressione psicomotoria sino ad incapacità deambulatoria, ipotono, afasia e comparsa di disturbo del movimento.

Nel sospetto iniziale di encefalite autoimmune effettuati cicli di terapia steroidea e con IgEV senza sostanziale beneficio.

Riportati periodi di benessere alternati a fasi di decadimento globale con verosimile correlazione a stati febbrili non specifici. In un'occasione, episodi critici subentranti con evoluzione in stato di male epilettico superefrattario responsivo solamente a tiopentale in infusione continua. Necessità di ventilazione meccanica e confezionamento di gastrostomia. Numerosi tentativi terapeutici inefficaci; attualmente in politerapia farmacologica (acido valproico, levetiracetam, fenobarbital, clonazepam e clobazam).

Eseguite video-EEG seriate con anomalie epilettiche sulle aree anteriori nel contesto di sofferenza cortico-sottocorticale diffusa; successiva evidenza di anomalie multifocali. Neuroimaging negativo.

Approfondimenti diagnostici negativi: screening metabolico, esami liquorali (citologici e colturali), dosaggio anticorpi autoimmunità, dosaggio dei neurotrasmettitori, biopsia muscolare ed indagini di ordine genetico (pannello NGS geni epilessia e disturbi del neurosviluppo, analisi DNA mitocondriale e studio dell'esoma).

Numerosi gli spunti di discussione, dalla diagnosi differenziale all'eziopatogenesi sino all'utilizzo di ulteriori strategie terapeutiche.

### Bibliografia

1. J.H. Cross. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia*, 53(Suppl. 4):3-8, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03608.x>

## *Epilessia focale temporale associata a sclerosi ippocampale: dalle crisi febbrili alla chirurgia in una famiglia*

G. Magli, M.C. Melis, A. Nuvoli, D.M. Simula, M. Fadda, G. Luzzu, S. Sotgiu, S. Casellato

Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'età evolutiva, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, A.O.U. Sassari

L'associazione tra crisi febbrili e sclerosi temporale mesiale è nota, sebbene i meccanismi eziopatogenetici non siano chiari. Ad oggi si conoscono geni coinvolti in entrambi i fenomeni. Descriviamo un caso "familiare" di crisi febbrili e successivo sviluppo di epilessia associata sclerosi ippocampale.

G.S., 22 anni, femmina, e L.C. 12 anni, femmina, sorelle uterine. Madre con storia di crisi febbrili. G.S. a 1 anno e 8 mesi, due crisi in iperpiressia nell'arco di tre ore. A 9 anni comparsa di episodi caratterizzati da sensazione fastidiosa alla gola, disturbo della consapevolezza, staring e disartria. Eseguiva RM encefalo. Diagnosi di epilessia focale temporale sintomatica.

L.C. a 1 anno 7 mesi, in iperpiressia, episodio di deviazione oculare a sinistra e clonie all'emisoma destro, disturbo della consapevolezza, regredito dopo 30 minuti con diazepam rettale. Nel post-critico permaneva deficit stenico e iporeflexia a destra. A 10 anni insorgenza di episodi di cardiopalmo, staring e disturbo della consapevolezza. Diagnosi di epilessia focale temporale.

Esame Neurologico: G.S.: normale. L.C.: normale.

Esami Neurofisiologici: G.S.: EEG attività theta aguzza sulla regione temporale sinistra. L.C.: EEG attività theta aguzza sulla regione temporale sinistra.

Neuroimmagini: G.S.: TC cranio negativa, RM encefalo: sclerosi ippocampale con malformazione corticale opercolare sinistra. L.C.: TC cranio negativa, RM encefalo: sclerosi ippocampale sinistra.

Terapia : G.S.: oxcarbazepina. L.C. Oxcarbazepina.

Sorelle uterine di madre con storia di crisi febbrili hanno presentato crisi febbrili complesse e, successivamente, hanno sviluppato epilessia focale sintomatica da sclerosi ippocampale, entrambe candidate alla chirurgia. Panel genetico in corso.

### *Bibliografia*

1. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019 Dec;60 Suppl 3:S17-S24. doi: 10.1111/epi.16386.
2. Thakran S, Guin D, et al. Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 21;21(20):7784. doi: 10.3390/ijms21207784.
3. Van Poppel K, Patay Z, et al. Mesial temporal sclerosis in a cohort of children with SCN1A gene mutation. *J Child Neurol*. 2012 Jul;27(7):893-7. doi: 10.1177/0883073811435325.

## *Episodi di emiplegia alternante associati a rallentamento EEG emisferico indotti dall'iperpnea in bambina di 7 anni con cefalea*

R. Di Censo<sup>1</sup>, J. Proietti<sup>1</sup>, S. Spolverato<sup>1</sup>, A. Bucci<sup>2</sup>, M. Plebani<sup>2</sup>, A. Lanterna<sup>3</sup>, F. Piardi<sup>4</sup>, T. Lo Barco<sup>1</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>, E. Fiorini<sup>1</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>5</sup>, F. Darra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Civile Maggiore, Verona

<sup>2</sup> UOC di Neuroradiologia, AOUI, Ospedale Civile Maggiore, Verona

<sup>3</sup> Dipartimento di Neurochirurgia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

<sup>4</sup> Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (VR)

<sup>5</sup> Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica, Ospedale Civile Maggiore, Verona

La comparsa di attività lenta ampievolutata all'EEG può essere osservata in diverse condizioni. Un rallentamento unilaterale può accompagnare l'attacco in specifiche forme di emicrania. Nell'HIARSS, considerata un'esagerata risposta fisiologica all'iperpnea, il lento pseudoritmico è diffuso ed associato ad alterazione della coscienza. Un rallentamento provocato di maggiore durata e lateralizzato è più spesso riportato in associazione ad anomalie vascolari.

Bambina di 7 anni, valutata dopo 5 episodi di cefalea in 3 mesi, con dolore temporale destro o bilaterale, responsivi agli analgesici. Sviluppo normale. Emicrania in linea materna, CF nella sorella maggiore.

Esame Neurologico: nella norma.

Esami Neurofisiologici: Al primo video-EEG anomalie focali asincrone centrottemporali, più frequenti in sonno. 20" dopo la fine dell'iperpnea emerge attività delta pseudoritmica anteriore che poi si sviluppa in emisfero sinistro con concomitanti afasia, riso immotivato e ipostenia emisomica destra. Risoluzione spontanea e completa in 8'. Manifestazione elettroclinica analoga in una seconda registrazione. Subito dopo una terza iperpnea compare attività lenta pseudoritmica stavolta localizzata all'emisfero destro, associata a ipostenia sinistra, con coscienza ed eloquio conservati, autorisoltasi in 5'. In nessuno degli episodi è chiaramente riconoscibile una chiara evoluzione in frequenza e ampiezza dell'attività descritta.

Neuroimmagini: RM encefalo e angiografia rivelano stenosi prossimale della cerebrale media bilateralmente, con sviluppo di circoli collaterali aberranti.

Terapia: Intrapreso ASA a bassa dose, programmata rivascolarizzazione chirurgica.

Proponiamo alla discussione il ruolo dell'elettroencefalografia nella diagnosi e nel follow-up della malattia di moyamoya pediatrica, ed in particolare la possibilità di individuare caratteristiche specifiche che consentano di arrivare alla diagnosi prima che la malattia produca esiti ischemici irreversibili.

### *Bibliografia*

1. Barker A, Ng J, Rittey CD, Kandler RH, Mordekar SR (2012) Outcome of children with hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slow activity with altered awareness. *Dev Med Child Neurol*, Nov;54(11):1001-5.
2. Cho et al (2014) Electroencephalography in pediatric moyamoya disease: reappraisal of clinical value. *Childs Nerv Syst*, Mar;30(3):449-59.
3. Guey S. et al (2015) *Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management*. Dove Medical Press:8 49-68.

## *Epilessia temporale ad andamento atipico: forma “self-limited” con alterazioni neuroradiologiche crisi-relate o quale eziologia sottostante?*

V. Pelliccia<sup>1</sup>, F. Gozzo<sup>1</sup>, S. Olivotto<sup>2</sup>, G. Giovannelli<sup>1,3</sup>, P. d’Orio<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro per la Chirurgia dell’Epilessia “Claudio Munari” - ASST Niguarda, Milano

<sup>2</sup> Neurologia Pediatrica – Ospedale dei Bambini “V. Buzzi”, Milano

<sup>3</sup> SOD Neurologia 2 – AOU Careggi, Firenze

L’epilessia temporale è spesso correlata ad un’eziologia malformativa o tumorale con un’ottima risposta al trattamento chirurgico.

Bambina di 5 anni, priva di antecedenti.

Nel maggio 2020 (3 anni e mezzo) episodi critici subentranti in 24 ore caratterizzati da staring, non responsività, conati di vomito, automatismi oroalimentari, seguiti da un’unica crisi con evoluzione tonico-clonica bilaterale. In P.S. TC 38.5°. Ricoverata e sottoposta ad accertamenti, viene dimessa con diagnosi di epilessia e terapia specifica; le crisi persistono con frequenza mensile.

Ulteriore episodio di crisi focali pluriquotidiane nell’aprile 2021.

EEG maggio 2020: anomalie lente ed epilettiformi prevalenti sulle regioni fronto-centro-temporali sinistre.

Video-EEG aprile 2021: anomalie epilettiformi in sonno prevalenti sulle regioni temporali destre. Registrate tre crisi abituali ad origine temporale destra.

RM encefalo maggio 2020: in FLAIR e in T2, blurring del polo temporale sinistro e iperintensità disomogenea con iperplasia delle regioni temporali mesiali sinistre.

RM encefalo aprile e giugno 2021: netta riduzione dell’alterazione di segnale precedentemente descritta in regione temporale mesiale sinistra.

Nel ricovero del maggio 2020 le indagini su sangue e liquor escludevano l’eziologia infettiva o autoimmune.

Pannello NGS per geni epilessia: in corso.

Discutiamo l’andamento clinico ed elettro-neuroradiologico di questa forma di epilessia e gli elementi atipici rispetto ad un’epilessia temporale “classica”. Discutiamo infine l’approccio diagnostico e terapeutico e la prognosi a lungo termine.



**17:00 – 18:30 Epilettologia in età evolutiva – II parte**

Moderatori: *S. Casellato (Sassari), M. Pezzella (Napoli)*

*Presentazione di casi clinici*

- 17:00** **Riscontro di variante del gene PCDH19 in bambino con encefalopatia acuta, stato di male refrattario e disturbo del comportamento**  
*A.L. Ghobert, J. Proietti, E. Castino, G. Galati, A. Cossu, S. Mariotto, E. Parrini, G. Cantalupo (Verona, Firenze)*
- 17:15** **P-SRSE mioclonico in paziente affetta da FIRES: un difficile caso ad outcome favorevole**  
*CM. Bonardi, E. Casarin, A. Pettenazzo, I. D'Errico, C. Luisi, S. Sartori, A. Landi, C. Boniver (Padova)*
- 17:30** **Un caso di crisi riflesse da lettura (Reading Epilepsy)**  
*G. Turchi, A. Gessani, L. Giunta, N. Orlandi, M.C. Cioclu, A.E. Vaudano, G. Giovannini, S. Meletti (Modena)*
- 17:45** **Il ruolo della genetica nella revisione diagnostica: da epilessia sintomatica di danno ipossico-ischemico a encefalopatia epilettica e di sviluppo genetica**  
*I. Cursio, S. Matricardi, E. Cesaroni, S. Siliquini, S. Cappanera, C. Marini (Ancona)*
- 18:00** **Un esempio di Precision Medicine: efficacia della Vit B6 in un caso di encefalopatia di sviluppo ed epilettica da mutazione del gene PGAP2**  
*M. Totaro, C. Varesio, A. Saracino, P.G. Papalia, S. Gana, S. Orcesi, V. De Giorgis (Pavia)*
- 18:15** **Disturbo del linguaggio, disabilità intellettiva ed epilessia: mutazione del gene GRIN2A con fenotipo intrafamiliare variabile e nuove prospettive terapeutiche**  
*C. Varesio, M. Totaro, L. Pasca, G. Papalia, A. Asaro, S. Gana, V. De Giorgis (Pavia)*
- 18:30** **Consegna targhe Centri LICE**

## *Riscontro di variante del gene PCDH19 in bambino con encefalopatia acuta, stato di male refrattario e disturbo del comportamento*

A.L. Ghobert<sup>1</sup>, J. Proietti<sup>1</sup>, E. Castino<sup>1</sup>, G. Galati<sup>1</sup>, A. Cossu<sup>1</sup>, S. Mariotto<sup>2</sup>, E. Parrini<sup>3</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona – AOUI, Verona

<sup>2</sup> U.O.C di Neurologia B, Università degli Studi di Verona – AOUI, Verona

<sup>3</sup> Laboratorio di Neurogenetica, Unità di Neurologia Pediatrica – Ospedale Meyer, Firenze

Mutazioni in eterozigosi di PCDH19 sono associate ad epilessia ad esordio infantile con crisi in cluster favorite da febbre, disabilità intellettiva e disturbi neuropsichiatrici, limitati al sesso femminile<sup>1</sup>. I maschi emizigoti sono prevalentemente asintomatici, in rari casi presentano sintomi neuropsichiatrici<sup>2</sup>.

Bambino con sviluppo regolare, segnalati episodi di temper tantrum. Presenta a 6 anni crisi epilettiche di nuova insorgenza, in cluster, che progrediscono in frequenza fino a configurare uno stato di male refrattario.

Segnalata febbre da una settimana prima dell'esordio, seguita dalla comparsa di irritabilità, modifica del comportamento e transitorio disorientamento.

Il monitoraggio V-EEG documenta crisi ad origine multifocale, talora con diffusione bilaterale della scarica, caratterizzate da alterazione del contatto, deviazione del capo e dello sguardo con lato alterno e nistagmo. In fase intercritica persistono agitazione psicomotoria ed aggressività.

Nel sospetto di encefalite eseguita rachicentesi: lieve iperproteinorachica; assenza di anticorpi anti antigeni di superficie neuronale; accertamenti infettivologici negativi.

RMN encefalo negativa.

Trattato con Levetiracetam, Fenitoina, Clobazam e Midazolam in infusione continua, in associazione a immunoglobuline e steroidi. Dimesso con Levetiracetam e Clobazam.

Due mesi dopo recidiva di crisi alla sospensione della terapia; introdotta Carbamazepina con beneficio. Residua importante disturbo comportamentale, per cui viene intrapresa terapia con risperidone.

Al pannello NGS epilessia riscontro di variante c.1481 C>T, p.(Pro494Leu) emizigote del gene PCDH19, di origine materna.

In anamnesi familiare epilessia in due zii materni, di cui uno con patologia psichiatrica.

Si discuterà l'inquadramento alternativo tra encefalite autoimmune sieronegativa e fenotipo raro di maschio emizigote per mutazione del gene PCDH19.

### *Bibliografia*

1. *X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. Leanne M Dibbens et al. Nat Genet. 2008 June; 40(6): 776-781.*
2. *PCDH19 Pathogenic Variants in Males: Expanding the Phenotypic Spectrum. Kristy L Kolc et al. Adv Exp Med Biol. 2020;1298:177-187*

## *P-SRSE mioclonico in paziente affetta da FIRES: un difficile caso ad outcome favorevole*

C.M. Bonardi<sup>1</sup>, E. Casarin<sup>2</sup>, A. Pettenazzo<sup>1</sup>, I. D'Errico<sup>3</sup>, C. Luisi<sup>4</sup>, S. Sartori<sup>2</sup>, A. Landi<sup>5</sup>, C. Boniver<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Terapia Intensiva Pediatrica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova*

<sup>2</sup> *Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova*

<sup>3</sup> *Neuroradiologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova*

<sup>4</sup> *Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova*

<sup>5</sup> *Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova*

“Febrile infection related epilepsy syndrome” (FIRES): stato epilettico refrattario successivo ad episodio febbrile, in assenza di cause strutturali, tossiche o metaboliche note. Outcome sfavorevole, sia per mortalità che morbilità.

14 anni, sana. Stato epilettico super-refrattario prolungato (P-SRSE), mioclonico, a 72 ore da gastroenterite febbrile, compatibile con diagnosi di FIRES. Ricovero di 4 mesi in TIPed in coma farmacologico. Con introduzione di VNS, CBD e PB risoluzione dello SE e graduale ripresa dello stato di coscienza in assenza di deficit neurocognitivi e motori residui, con PB a alte dosi, TPR, LCS, GBP, CBD e VNS. Residuano disturbo dell'umore e del comportamento alimentare.

EEG continuo in acuto: pattern SB; ripresa di SE elettrico/elettro-clinico ad ogni tentativo di scalo terapia. EEG al follow-up: buona organizzazione attività elettrica; sporadiche anomali epilettiformi bilaterali.

RMN: edema dei putamina bilaterali con successiva evoluzione atrofico-degenerativa.

Pannello NGS epilessia: variante in eterozigosi di *LGI1* di incerto significato. Segregazione in corso.

AEDs (BDZ, LEV, VPA, BRV, LCS, PB, PHT, PER, TPR, KD), agenti anestetici (MDZ, PPF, TPS, KETA), terapia immunomodulante (metilprednisolone, immunoglobuline, anakinra, plasmaferesi). VNS, titolato in 8 giorni: 2,25 mA, 30 Hz, 250 uSec, duty cycle 16%. CBD, titolato in 30 gg: 12,5 mg/kg/die.

Caso di FIRES ad esordio peculiare con SE mioclonico, super-refrattario, andamento travolgente, ma inaspettato e sorprendente outcome positivo. Riteniamo che l'associazione di VNS, CBD e PB ad alte dosi abbia contribuito in maniera significativa alla risoluzione dello stato. Chiediamo la vostra opinione sull'inquadramento eziologico.

### *Bibliografia*

1. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Aug;62(8):897-905. doi: 10.1111/dmcn.14553.
2. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, Emmerly M, Specchio N, Farias-Moeller R, Wong N, Nababout R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022.
3. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nababout R, Muscal E, Kaliakatsos M, Wickström R, Riviello JJ, Brunklaus A, Payne E, Valentin A, Wells E, Carpenter JL, Lee K, Lai YC, Eschbach K, Press CA, Gorman M, Stredny CM, Roche W, Mangum T. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open.* 2021 Jan 13;6(1):62-72. doi: 10.1002/epi4.12447.

## Un caso di crisi riflesse da lettura (*Reading Epilepsy*)

G. Turchi<sup>1</sup>, A. Gessani<sup>2</sup>, L. Giunta<sup>1</sup>, N. Orlandi<sup>1,4</sup>, M.C. Cioclu<sup>1,4</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, G. Giovannini<sup>1,4</sup>, S. Meletti<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>UO Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena

<sup>2</sup>Servizio di Logopedia, UO Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena

<sup>3</sup>PhD programme in Clinical and Experimental Medicine, Università di Modena e Reggio-Emilia

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche, Neuroscienze, Università di Modena e Reggio-Emilia

Riportiamo un caso di Reading Epilepsy in un paziente di 17 anni.

Prima crisi convulsiva nel 2019 (15 anni), mentre stava leggendo dei messaggi sul cellulare; nel secondo episodio, mentre stava studiando (leggendo a mente) ha presentato movimenti involontari della mandibola poi perdita di coscienza ed evoluzione tonico-clonica. Inoltre, dall'età di 14-15 anni presenta, dopo alcuni minuti di lettura (soprattutto ad alta voce) movimenti involontari della mandibola, che si interrompono quando smette di leggere.

Il monitoraggio V-EEG ha permesso di registrare anomalie epilettiformi a tipo punta-onda e sharp wave fronto-temporali sinistre attivate solo dopo qualche minuto di lettura, con maggiore frequenza in corso di lettura ad alta voce ed all'incremento di difficoltà del compito richiesto (lettura testo in latino, lettura di parole non parole). Contestualmente, si osservano mioclonie sulla traccia elettromiografica del muscolo miloioideo e massetere destro. È stata impostata terapia con Valproato, ben tollerato.

Leggere è un processo cognitivo complesso che coinvolge analisi visiva, funzioni mnesiche, conversione di parole scritte in linguaggio fonetico. Non è ancora stato chiarito quale di questi fattori sia responsabile della generazione delle crisi. È stato proposto che ci siano network complessi corticali sottostanti sia le funzioni cognitive della lettura che l'attività epilettica.

Presentiamo questo caso per la rarità di questa sindrome con meccanismi patofisiologici non del tutto compresi e perché riteniamo che la descrizione di casi simili possa contribuire a migliorare la nostra conoscenza su queste rare sindromi.

### Bibliografia

1. Miller S, Razvi S, Russell A Reading epilepsy. *Practical Neurology* 2010;10:278-281.
2. Baxter DW, Bailey Aa. Primary reading epilepsy. *Neurology*. 1961 May;11:445-9. doi: 10.1212/wnl.11.5.445.
3. Forstner G, Ferguson R, Jones DP. Reading epilepsy. *Can Med Assoc J*. 1961 Sep 2;85(10):608-9. PMID: 13700882;

## *Il ruolo della genetica nella revisione diagnostica: da epilessia sintomatica di danno ipossico-ischemico a encefalopatia epilettica e di sviluppo genetica*

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

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

Le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo ad esordio neonatale necessitano di un work-up diagnostico esteso compresi neuroimmagini ed esami genetici con rivalutazione longitudinale in base alla evoluzione clinica.

Paziente maschio di 12 anni con familiarità positiva per epilessia sia in linea materna che paterna. Sofferenza perinatale e distress respiratorio nelle prime ore di vita. Esordio dell'epilessia con crisi neonatali. Evoluzione con crisi polimorfe farmacoresistenti a frequenza plurisettimanale/pluriquotidiana. Effettuate numerose terapie farmacologiche in successione e varie associazioni, nonché terapia palliativa con VNS con transitorio beneficio, quindi recidiva di crisi ad elevata frequenza. All'età di 7 anni, in considerazione del quadro clinico complesso e non imputabile esclusivamente alla sofferenza perinatale è stato eseguito pannello genetico per epilessia, con evidenza di doppia eterozigosi per il gene SZT2.

Attualmente quadro di tetraparesi aposturale con grave disabilità intellettiva, ipovisus e dismorfismi somatici.

Pattern EEGrafico con attività di fondo destrutturata e anomalie epilettiformi multifocali ad elevata espressività.

Leucoencefalopatia periventricolare bilaterale, ipoplasia del corpo calloso.

Attualmente in politerapia farmacologica, con persistenza di crisi polimorfe plurisettimanali.

Si discutono la rivalutazione diagnostica a distanza di anni dall'esordio della epilessia in considerazione della evoluzione clinica, familiarità e dismorfismi. La funzione del gene SZT2 non è stata del tutto chiarita. Tuttavia, l'ipotesi di un suo ruolo protettivo nei confronti dei danni da stress ossidativo cellulare, ed il suo coinvolgimento nel pathway di mTOR come inibitore di mTORC1, può suggerire una opportunità di medicina di precisione.

### *Bibliografia*

1. *M. Trivisano et al. Developmental and epileptic encephalopathy due to SZT2 genomic variants: Emerging features of a syndromic condition. Epilepsy and Behavior 108 (2020); 107097.*
2. *Y. Nakamura et al. (2019) Constitutive activation of mTORC1 signaling induced by biallelic loss-of-function mutations in SZT2 underlies a discernible neurodevelopmental disease. PLoS ONE 14(8): e0221482.*
3. *El Halabi et al. A novel possible familial cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures related to SZT2 gene variant. Epilepsia Open. 2021; 6:73–78.*

## *Un esempio di Precision Medicine: efficacia della Vit B6 in un caso di encefalopatia di sviluppo ed epilettica da mutazione del gene PGAP2*

M. Totaro<sup>1,2</sup>, C. Varesio<sup>1,2</sup>, A. Saracino<sup>1,2</sup>, P. G. Papalia<sup>1,2</sup>, S. Gana<sup>1</sup>, S. Orcesi<sup>1,2</sup>, V. De Giorgis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

<sup>2</sup> Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

Il gene PGAP2 codifica per una proteina di rimodellamento dell'ancora GPI, fondamentale per il normale sviluppo neurale ed embrionale. La carenza di GPI-anchor causa un gruppo di malattie con disturbi della glicosilazione. Sono state identificate 11 mutazioni recessive in PGAP2 in 19 casi clinici descritti.

Paziente con grave ritardo psicomotorio, riduzione acuità visiva ed iperfosfatasia. A 13 mesi, esordio dell'epilessia con episodi plurigiornalieri ed in cluster, caratterizzati da staring e scarsa reattività. Introdotta terapia con levetiracetam. In seguito stagnazione dello sviluppo psicomotorio e peggioramento della frequenza critica con modificazione della semeiologia: sospensione del contatto, deviazione dello sguardo, clonie agli AASS. Successive modifiche terapeutiche con solo transitoria efficacia. Eseguita CGH negativo ed esoma clinico con riscontro di due varianti in eterozigosi composta del gene PGAP2. Alla luce del quadro genetico e dei dati di letteratura, si impostava terapia con vitamina B6, con discreto beneficio.

Mancata acquisizione delle tappe di sviluppo, central visual impairment. Grimaces facciali e automatismi di masticazione. Motilità globale povera, lenta e poco fluida. Tono muscolare fluttuante. RT vivaci.

EEG privo di organizzazione fisiologica in veglia e sonno, anomalie multifocali e attività ritmica puntata prevalente centro-temporale bilaterale, asincrona, con attivazione in sonno.

RMN non significativa.

Levetiracetam, Acido Valproico, Topiramato, Clonazepam, Vitamina B6, Dieta Chetogenica.

Si descrive un caso di Sindrome da Iperfosfatasia con Ritardo mentale (HPMRS) con particolare attenzione all'evoluzione clinica e del tracciato elettroencefalografico in relazione alla risposta terapeutica con terapia di precisione.

### *Bibliografia*

1. Y. Maeda, Y. Tashima, T. Houjou, M. Fujita, T. Yoko-o, Y. Jigami, R. Taguchi, T. Kinoshita, *Fatty acid remodeling of GPI-anchored proteins is required for their raft association*, *Mol. Biol. Cell* 18 (4) (2007) 1497e506.
2. Kinoshita, T., Fujita, M., and Maeda, Y. (2008). *Biosynthesis, remodelling and functions of mammalian GPI-anchored proteins: recent progress*. *J. Biochem.* 144, 287–294.
3. Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, Caliebe A, Muhle H, Nguyen TTM, Baratang NV, Kinoshita T, Percy ME, Campeau PM, Murakami Y, Cole DE, Krawitz PM, Mabry CC. *A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: Molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder*. *Eur J Med Genet.* 2020

## *Disturbo del linguaggio, disabilità intellettiva ed epilessia: mutazione del gene GRIN2A con fenotipo intrafamiliarmente variabile e nuove prospettive terapeutiche*

C. Varesio<sup>1,2</sup>, M. Totaro<sup>1,2</sup>, L. Pasca<sup>1,2</sup>, G. Papalia<sup>1,2</sup>, A. Asaro<sup>3</sup>, S. Gana<sup>3</sup>, V. De Giorgis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

<sup>2</sup> Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

<sup>3</sup> Medical Genetics Unit, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

Il gene GRIN2A codifica per la subunità GluN2A del recettore NMDAR, mutazioni a carico del gene GRIN2A determinano pleiotropia fenotipica, predisponendo ad un'ampia gamma di manifestazioni con evoluzione e risposta al trattamento sfuggente e imprevedibile <sup>1,2,3</sup>.

Maschio di 9 anni, pregressa diagnosi di disabilità intellettiva e disturbo del linguaggio. A 5 anni esordio di crisi focali motorie con evoluzione tonico-clonica bilaterale, scarsamente responsive alla terapia con acido valproico e clobazam. Progressivo peggioramento delle crisi, terapia add-on con etosuccimide senza beneficio, evoluzione in Sindrome di Landau-Kleffner con afasia, scialorrea, disturbo del comportamento e scadimento delle performances neuropsicologiche. Terapia steroidea parzialmente efficace.

CGH: negativo, esoma clinico: mutazione likely-pathogenetic a carico del gene GRIN2A (p.Tyr730Cys). Mutazione identificata in: madre (disturbo del linguaggio e disabilità intellettiva), figlia della madre (epilessia tipo assenze farmaco-responsiva, disturbo del linguaggio, disabilità intellettiva), sorella minore del paziente (disturbo del linguaggio, livello intellettivo limite, anomalie elettroencefalografiche).

Eloquio disartrico. Impersistenza motoria. Difficoltà nelle prove di coordinazione e motricità fine.

Anomalie fronto-centro-temporali sincrone e asincrone sui due emisferi, attivate in sonno. Evoluzione in CSWS con punta onda continua pari a circa 90% del sonno non REM.

RMN encefalo non significativa.

Acido valproico, Etosuccimide, Clobazam, Metilprednisolone, Risperidone.

Si descrive un caso di encefalopatia di sviluppo da mutazione del gene GRIN2A, con importante variabilità fenotipica intrafamiliarmente, ponendo particolare attenzione all'evoluzione clinica, neuropsicologica ed EEG. Discussione del rationale di target therapy con memantina nel nostro paziente.

### *Bibliografia*

1. Myers, K.A et al. *GRIN2A-Related Speech Disorders and Epilepsy*. 2016 Sep 29. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
2. Strehlow, V. et al. *GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype*. *BRAIN* 2019; 142; 80-92
3. Lesca, G. et al. *Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations*. *Epileptic Disord* 2019; 21 (Suppl. 1): S41-S47



## Venerdì 28 gennaio

### SALA LEPTIS MAGNA

#### 08:30 – 10:30 **Genetica – I parte**

Moderatori: *C. Marini (Ancona), C. Spagnoli (Reggio Emilia)*

##### *Presentazione di casi clinici*

08:30

##### **Epilessia mioclonica progressiva versus disturbo del movimento e crisi miocloniche da mutazione del gene IRF2BPL**

*C. Calvello, P. Prontera, L. Canafoglia, T. Cantisani, S. Franceschetti, C. Costa (Perugia, Milano)*

08:45

##### **Esiste una terapia di precisione per un paziente con sindrome da microduplicazione 15Q11.2-Q13.1?**

*R. Rizzi, M. Russo, G. Salomone, F. Valzania (Reggio Emilia)*

09:00

##### **Stato distonico in adolescente con grave disturbo del neurosviluppo ed epilessia generalizzata a insorgenza tardiva: ruolo del gene SCN2A**

*G. Terrone, M. Alagia, S. Fecarotta, A. Romano, E. Parrini, G. Auricchio, C. Bravaccio, E. Del Giudice (Napoli, Firenze)*

09:15

##### **Mutazione del gene FRRS1L: un caso di encefalopatia epilettica e di sviluppo associato a regressione e sindrome atassica**

*A. Ferretti, M. Trivisano, R. Carozzo, N. Pietrafusa, L. De Palma, C. Pepi, C. Calabrese, A. De Dominicis, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)*

09:30

##### **Paziente con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica con mutazione di ALG13: inquadramento nosologico e possibilità terapeutiche**

*I. La Torraca, E. Santangelo, T. Lo Barco, S. Spolverato, V. Vantaggiato, A. Bordugo, M.L. De Bernardi, B. Dalla Bernardina, E. Fontana (Verona, Modena, Napoli)*

09:45

##### **Encefalopatia epilettica e dello sviluppo a eziologia sconosciuta con pattern EEG inusuale e lunga storia di malattia**

*F. Pondrelli, L. Licchetta, C. Stipa, T. Giangregorio, P. Magini, P. Tinuper, F. Bisulli (Bologna)*

10:00

##### **Epilessia con crisi ipermotorie in sonno: caratterizzazione clinica ed elettroencefalografica di una forma familiare legata al gene CHRN2**

*A. Lividini, E. Zambrelli, F. La Briola, D. Caputo, K. Turner, A. Peron, L. Licchetta, F. Bisulli, M. P. Canevini (Milano, Bologna)*

10:15

##### **Epilessia farmacoresistente con crisi focali e atoniche senza disturbo del movimento in canalopatia KCNM1A-linked**

*D. Caputo, M. Mercati, K. Turner, A. Peron, A. Selicorni, V. Nigro, TUDP (Telethon Undiagnosed Disease Program), M.P. Canevini (Milano, Napoli)*

10:30 – 11:00

Pausa caffè

## *Epilessia mioclonica progressiva versus disturbo del movimento e crisi miocloniche da mutazione del gene IRF2BPL*

C. Calvello<sup>1</sup>, P. Prontera<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>3</sup>, T. Cantisani<sup>4</sup>, S. Franceschetti<sup>3</sup>, C. Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sezione di Neurologia, Ospedale S.M. della Misericordia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

<sup>2</sup> Genetica Medica, Università degli Studi di Perugia, Ospedale S.M. della Misericordia, Perugia

<sup>3</sup> Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>4</sup> Neurofisiopatologia Ospedale S.M. della Misericordia, Perugia

In letteratura descritti solo 18 casi con mutazione del gene *IRF2BPL* (cr 14q24.3) e deterioramento cognitivo, disordine del movimento, perdita del linguaggio e crisi epilettiche (NEDAMSS)<sup>1</sup>.

Paziente maschio con normale sviluppo psicofisico, insorgenza a 10 anni di disturbo della coordinazione, deficit della deambulazione, crisi tonico-cloniche favorite dagli stimoli luminosi, mioclonie massive e multifocali e alterazioni comportamentali. Analisi genetiche per Unvericht-Lundborg, MERRF, biopsia cutanea e muscolare, analisi biochimiche per malattie lisosomiali tutte negative. Negli anni, progressivo deterioramento cognitivo, perdita dell'autonomia funzionale e del linguaggio, crisi miocloniche pluriquotidiane e disturbi del movimento. Inquadramento nell'ambito di epilessia mioclonica progressiva. Tuttavia, per la complessità dei sintomi, analisi genetica allargata a 1300 geni responsabili di disturbi del neurosviluppo con riscontro di mutazione c.471\_504 del (p.Ala160SerfsTer8) allo stato eterozigote, *de novo*, nel gene *IRF2BPL*.

Esame Neurologico (24 anni): ipotonia, atassia della marcia, dismetria, mioclono d'azione.

Esami Neurofisiologici (24 anni): EEG: PP diffuse prevalenti sulle regioni fronto-centrali; anomalie puntute posteriori durante SLI. Alla polimiografia mioclonie associate alle anomalie EEG, talora indotte dalla chiusura degli occhi e dalla SLI; mioclonie ripetute ad alta frequenza durante movimento. All'analisi di coerenza corticomuscolare possibile origine corticale del mioclono.

Atrofia cerebrale diffusa, ipoplasia del verme.

Valproato associato a diversi farmaci tra cui zonisamide, clonazepam e brivaracetam. In precedenza inefficaci: fenobarbitale, piracetam, levetiracetam, idrossitriptofano, lamotrigina, topiramato, gabapentin, stiripentolo, clobazam, rufinamide, lacosamide, perampanel, etosuccimide.

In presenza di epilessia mioclonica progressiva e deterioramento cognitivo, se presente anche coinvolgimento cerebellare, utile l'analisi del gene *IRF2BPL*<sup>2-3</sup>.

### *Bibliografia*

1. Paul C. et al., *IRF2BPL Is Associated with Neurological Phenotypes*, *The American Journal of Human Genetics*, 2018
2. Marcogliese, et al *IRF2BPL is associated with neurological phenotypes*. *Am. J. Hum. Genet.* 2018.
3. Tran Mau-Them et al. *De novo truncating variants in the intronless IRF2BPL are responsible for developmental epileptic encephalopathy*. *Genet. Med.*, 2019.

## *Esiste una terapia di precisione per un paziente con sindrome da microduplicazione 15Q11.2-Q13.1?*

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

*Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, SOC di Neurologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia*

Descriviamo un paziente di 23 anni affetto da microduplicazione 15q112q13 con ritardo mentale, dismorfismi facciali ed epilessia esordita a 14 anni inizialmente rispondente alla terapia farmacologica (valproato e oxcarbazepina) poi resistente a tutti i trattamenti intrapresi (valproato in associazione a levetiracetam, topiramato, lamotrigina, eslicarbazepina, clobazam, clonazepam).

Crisi toniche notturne; crisi diurne durante ed al di fuori dei pasti con spasmo blocco psicomotorio automatismi gestuali e confusione protratta; crisi di breve assenza.

Disabilità intellettiva grave. Strabismo convergente OS. Dismorfismi facciali (ipotelorismo, denti sporgenti, attaccatura bassa delle orecchie, fronte prominente). Busto inclinato a sinistra. Indenne il restante distretto cranico e somatico. ROT vivaci. Coordinazione mal valutabile. SCP corretto. Stazione eretta e marcia autonome. Peso 85 Kg. Altezza 180 cm.

EEG di base: rdf theta con bouffées di PO diffuse a 2-4 Hz di 6-7 secondi, PO bitemporali e T-C talora più ampie a sn. VideoEEG: registrazione di spasmi asimmetrici (ipotizzabile origine emisferica sn) seguiti da assenze atipiche indotti dal pasto.

RM encefalo: sfumata iperintensità FLAIR della sostanza bianca sovratrigonale e fine dilatazione di spazi perivascolari. A sinistra verticalizzazione porzione anteriore solco collaterale con aspetto lievemente malruotato del passaggio testa/corpo ippocampo. Lieve incremento dimensionale sistema ventricolare sovratentoriale, settori posteriori dei ventricoli laterali. Lievemente dilatazione spazi subaracnoidei delle convessità F-P.

Valproato chrono 1000 mg, lamotrigina 300 mg, clobazam 30 mg

L'epilessia del paziente ha un'evoluzione sfavorevole od è ipotizzabile una strategia terapeutica razionale per un miglior controllo delle crisi?

### *Bibliografia*

- 1. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes, Louisa Kalsner and Stormy J. Chamberlain, Pediatr Clin North Am. 2015 June ; 62(3): 587-606. doi:10.1016/j.pcl.2015.03.004.*
- 2. Duplication of the 15q11-q13 region: clinical and genetic study of 30 new cases, Essam Al Ageeliet al, Eur J Med Genet Actions. 2014 Jan;57(1):5-14. doi: 10.1016/j.ejmg.2013.10.008. Epub 2013 Nov 12.*

## *Stato distonico in adolescente con grave disturbo del neurosviluppo ed epilessia generalizzata a insorgenza tardiva: ruolo del gene SCN2A*

G. Terrone<sup>1</sup>, M. Alagia<sup>2</sup>, S. Fecarotta<sup>2</sup>, A. Romano<sup>1</sup>, E. Parrini<sup>3</sup>, G. Auricchio<sup>1</sup>, C. Bravaccio<sup>1</sup>, E. Del Giudice<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Neurologia dell'Età Evolutiva, Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II di Napoli

<sup>2</sup> Dipartimento Materno-Infantile, U.O.C. di Pediatria Generale, Università Federico II di Napoli

<sup>3</sup> Laboratorio di Neurogenetica, Clinica di Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, Firenze

Lo stato distonico (SD) è un'emergenza neurologica associata a significativa morbilità e mortalità. Può entrare in diagnosi differenziale con la sindrome neurolettica maligna e la sindrome serotoninergica.<sup>1</sup>

Femmina, 16 anni, di etnia africana, in follow-up per grave disturbo del neurosviluppo. Inquadramento genetico (screening metabolico, cariotipo, Angelman, CGH-array, MecP2) negativo. A 11 anni per agitazione psicomotoria introdotta terapia con periciazina e successivamente risperidone. A 14 anni per disturbo del comportamento aggiunta terapia con valproato. A febbraio 2020 ricovero per comparsa di postura distonica del collo e tronco, impossibilità all'alimentazione, agitazione e stato di malnutrizione con ipocalcemia. Nonostante correzione calcemia, persisteva SD, per cui si sospendeva risperidone, si praticava infusione continua di midazolam e si introduceva baclofene e triesifenidile. Per l'agitazione praticava clorpromazina con peggioramento sintomatologia. A dicembre 2020 comparsa di crisi cloniche a onset generalizzato in veglia e sonno trattate con fenobarbitale e clobazam.

Distonie focali del collo e tronco, andatura atassica, ipotrofia muscolare, grave disabilità cognitiva, tratti autistici.

AEC lenta, ipovoltata, scarica di complessi PP-O a 2 Hz, sulle regioni fronto-temporali destre con rapida diffusione sulle regioni omologhe controlaterali.

RMN-encefalo: ectasia dei trigoni, dei corni temporali, occipitali dei VL. Spettroscopia negativa.

Midazolam, baclofene, triesifenidile, fenobarbitale, clobazam

L'NGS per epilessie evidenziava la mutazione *de novo* c.2919+4delT del gene SCN2A.<sup>2</sup> Si chiede agli esperti se la sintomatologia sia da inquadrare nel disturbo del movimento causato da mutazioni di SCN2A o dipenda da una sindrome neurolettica maligna.

### *Bibliografia*

1. Iodice A, Pisani F. Status dystonicus: management and prevention in children at high risk. *Acta Biomed.* 2019;90(3):207-212.
2. Reynolds C, King MD, Gorman KM. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jan;24:117-122.

## *Mutazione del gene FRRS1L: un caso di encefalopatia epilettica e di sviluppo associato a regressione e sindrome atassica*

A. Ferretti<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, R. Carrozzo<sup>2</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, C. Pepi<sup>1</sup>, C. Calabrese<sup>1</sup>,  
A. De Dominici<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>4</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Malattie Muscolari e Neurodegenerative, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup> Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>4</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Sempre più numerosi sono i geni associati a encefalopatie epilettiche e di sviluppo (DEE), meno noti quelli associati a DEE con regressione e sindrome atassica.

Unicogenita di 5 anni, genitori non consanguinei. Ritardo delle acquisizioni. A 3,5 anni comparsa di regressione psicomotoria, sindrome atassica, crisi focali toniche asimmetriche e mioclono negativo. In seguito, comparsa di crisi focali cloniche. Somministrato etosuccimide con beneficio, levetiracetam e valproato con parziale beneficio. Successivo peggioramento delle crisi e dell'EEG per cui ha eseguito ACTH con transitoria efficacia (miglioramento delle performance neuro-cognitive, dell'EEG, remissione delle crisi). Perampanel con globale peggioramento della sintomatologia.

Screening metabolico, cariotipo e aCGH: nella norma. L'esoma ha evidenziato eterozigosi composta nel gene FRRS1L (\*604574; ferric chelate reductase 1-like) patogenetica.

Regressione psicomotoria con perdita del linguaggio. Sindrome atassica.

EEG con progressivo rallentamento e disorganizzazione della attività elettrica, anomalie lente ed epilettiformi multifocali e diffuse. SLI e HP senza effetto. ENG e ERG nella norma. PEV e PESS con potenziali giganti.

Globale atrofia cerebrale progressiva.

Mutazioni del gene FRRS1L sono associate a DEE, regressione psicomotoria e atrofia cerebrale. La proteina FRRS1L interagisce con la subunità GluA1 del recettore AMPA e la sua alterazione compromette il signaling glutammatergico. Tale dato è stato confermato empiricamente dal peggioramento globale dopo inserimento del perampanel. La sindrome atassica non era stata riportata associata a mutazioni di questo gene. Si discute questo caso per migliorare la caratterizzazione neurofisiologica e per raccogliere eventuali nuovi casi.

### *Bibliografia*

1. Han W, et al. Ferric Chelate Reductase 1 Like Protein (FRRS1L) Associates with Dynein Vesicles and Regulates Glutamatergic Synaptic Transmission. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:402.
2. Stewart M, et al. Loss of Frrs1l disrupts synaptic AMPA receptor function, and results in neurodevelopmental, motor, cognitive and electrographical abnormalities. *Dis Model Mech.* 2019;12:dmm036806.
3. Abdelmoumen I, et al. Boricua Founder Variant in FRRS1L Causes Epileptic Encephalopathy With Hyperkinetic Movements. *J Child Neurol.* 2021;36:93-98.

## *Paziente con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica con mutazione di ALG13: inquadramento nosologico e possibilità terapeutiche*

I. La Torraca<sup>1</sup>, E. Santangelo<sup>1</sup>, T. Lo Barco<sup>1,2</sup>, S. Spolverato<sup>1</sup>, V. Vantaggiato<sup>1</sup>, A. Bordugo<sup>3</sup>, M.L. De Bernardi<sup>4</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>5</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI Verona, Verona

<sup>2</sup> Clinical and Experimental Medicine PhD Program, University of Modena and Reggio Emilia

<sup>3</sup> U.O.S. Malattie Metaboliche Ereditarie, AOUI Verona, Verona

<sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie, AOU Federico II di Napoli, Napoli

<sup>5</sup> Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

Si riporta il caso di una paziente di 10 anni con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica esordita all'età di 3 mesi con regressione psicomotoria e comparsa di spasmi, prevalentemente al risveglio o riflessi, persistiti nel tempo nonostante la politerapia farmacologica.

Ipotonia generalizzata, motricità globale poco modulata e tendenzialmente distonica. Nistagmo. Mantiene la posizione seduta, non deambula. Linguaggio assente. Frequenti stereotipie.

All'esordio tracciato ipsaritmico con frequenti spasmi subclinici; attualmente numerose anomalie epilettiformi in sede temporo-occipitale bilaterale, prevalenti a sinistra, favorite dalla chiusura degli occhi, con tendenza alla diffusione e andamento subcontinuo in sonno.

In DWI tenue iperlucenza corticale temporo-parieto-occipitale sinistra; dubbio ritardo di mielinizzazione (3 anni).

L'analisi di sequenziamento esomico ha identificato una variante *de novo* c.320A>G [p.(Asn107Ser)] in eterozigosi del gene ALG13, che codifica per un enzima importante nei processi di glicosilazione. I disordini congeniti della glicosilazione (CDG) sono un gruppo geneticamente e clinicamente eterogeneo di patologie causate da difetti in varie tappe della sintesi o modificazione dei glicani. Casi di ALG13-CDG sono stati descritti in letteratura con il fenotipo clinico di un'encefalopatia dello sviluppo ed epilettica; la maggior parte dei casi erano femmine portatrici della medesima variante della nostra paziente e presentavano normale elettroforesi delle transferrine(1). Alcuni lavori recenti suggeriscono l'utilizzo della dieta chetogenica in ALG13-CDG (2) o della supplementazione alimentare con galattosio/mannosio in altre CDG (3) come possibilità terapeutiche.

Si presenta questo caso per discuterne l'inquadramento nosologico e l'eventuale vostra esperienza sull'utilizzo di tali possibilità terapeutiche in pazienti con analogha alterazione genetica.

### *Bibliografia*

1. Datta AN, Bahi-Buisson N, Bienvu T, Buerki SE, et al. The phenotypic spectrum of X-linked, infantile onset ALG13-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2021 Feb;62(2):325-334. doi: 10.1111/epi.16761. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33410528; PMCID: PMC7898319
2. Ng BG, Eklund EA, Shiryayev SA, et al. Predominant and novel *de novo* variants in 29 individuals with ALG13 deficiency: Clinical description, biomarker status, biochemical analysis, and treatment suggestions. *J Inher Metab Dis*. 2020;1-16. <https://doi.org/10.1002/jimd.12290>
3. Bogdańska A, Lipiński P, Szymańska-Rozek P, Jezela-Stanek A, Rokicki D, Socha P, Tylki-Szymańska A. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jan 6;16(1):17. doi: 10.1186/s13023-020-01657-5. PMID: 33407696; PMCID: PMC7789416.

## *Encefalopatia epilettica e dello sviluppo a eziologia sconosciuta con pattern EEG inusuale e lunga storia di malattia*

*F. Pondrelli<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>2</sup>, C. Stipa<sup>2</sup>, T. Giangregorio<sup>3</sup>, P. Magini<sup>3</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna*

<sup>2</sup> *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna*

<sup>3</sup> *UO Genetica Medica, Ospedale Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

Presentiamo il caso di una paziente di 28 anni di origine asiatica affetta da encefalopatia epilettica e dello sviluppo, dalle peculiari caratteristiche elettro-cliniche.

Nata pretermine da gravidanza con riscontro di ritardo di crescita intrauterina dal V mese. Ritardo dell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio.

A 3 anni esordio delle crisi caratterizzate da una iniziale sensazione parestesica all'arto superiore sinistro o ad entrambi gli arti, seguita da alterazione di consapevolezza. Oggettivamente presenta sguardo fisso e successivamente flessione lenta del capo, abduzione degli arti superiori, trisma e bava alla bocca. Mai osservate scosse. Frequenza attuale plurisettimanale.

Esame Neurologico : Nella norma.

EEG intercritico: sequenze prolungate di anomalie epilettiformi sulle derivazioni posteriori prevalenti a destra.

Episodi elettro-clinici caratterizzati da alterazione della consapevolezza ed ipertono arto superiore destro, a cui corrisponde, da un punto di vista EEG, iniziale attività rapida diffusa con prevalenza variabile.

Eseguiti cariotipo, CGH array risultati nella norma. Riscontro, all'SNP array, di una delezione di 68 kb in KMT2C (chr7:151877127-151945707 hg19).

RM encefalo (17 anni): nella norma.

Attualmente in terapia con briviracetam, valproato, zonisamide, perampanel.

La paziente presenta un'encefalopatia epilettica e dello sviluppo ad eziologia sconosciuta ed un pattern EEG inusuale. Presentiamo il caso per discutere 1) inquadramento nosografico/sindromico, 2) il ruolo eziologico delle alterazioni genetiche riscontrate 3) le correlazioni con il pattern elettro-clinico per suggerimenti terapeutici.

## *Epilessia con crisi ipermotorie in sonno: caratterizzazione clinica ed elettroencefalografica di una forma familiare legata al gene CHRN2*

A. Lividini<sup>1</sup>, E. Zambrelli<sup>1</sup>, F. La Briola<sup>1</sup>, D. Caputo<sup>1</sup>, K. Turner<sup>1</sup>, A. Peron<sup>2,3</sup>, L. Licchetta<sup>4</sup>, F. Bisulli<sup>4,5</sup>, M.P. Canevini<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> S.C. Anatomia Patologica (ambulatorio di genetica medica), ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

<sup>4</sup> IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

<sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

Le forme di epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno (Sleep-Related Hypermotor Epilepsy–SHE) a trasmissione autosomica dominante (ADSHE) sono associate a mutazioni in diversi geni tra cui quelli che codificano per le subunità del recettore nicotinico colinergico neuronale (*CHRNA4*, *CHRN2*, *CHRNA2*).<sup>1,2</sup>

Paziente di 15 anni, madre affetta da epilessia con crisi tonico-asimmetriche in sonno con consapevolezza conservata esordite a 8 mesi, responsive a Barbexalone prima e Primidone poi. All'età di 2 anni esordio di sporadici episodi in sonno caratterizzati da vocalizzo/gasping, oculorevulsione, trisma, ipertono generalizzato/tremori agli arti superiori. Dagli 11 anni aumento in frequenza degli episodi (pluriquotidiani). Il monitoraggio video-EEG documentava numerosi arousal parossistici in sonno NREM. Nonostante terapia con Carbamazepina riferita persistenza di episodi. Associazione con Clobazam non tollerata.

Analisi NGS mediante pannello di geni epilessia: variante missenso in *CHRN2*, c.859G>A, p.Val287Met, già riportata come patogenica, ereditata dalla madre.

Riferita persistenza di episodi in sonno plurisettimanali, difficoltà scolastiche e sonnolenza diurna, a Maggio 2021 effettua video-PSG notturna: numerosi episodi a semeiologia sovrapponibile a quelli precedentemente registrati. Modificata terapia passando a Oxcarbazepina.

Esame Neurologico : nella norma. Monitoraggio video-EEG prolungato e due video-PSG notturne.

Video-PSG notturna madre. RM encefalo: nella norma. RM encefalo madre: nella norma.

Attualmente Oxcarbazepina 900 mg/die.

La stessa variante in *CHRN2* determina manifestazioni cliniche diverse nei due soggetti: sostanzialmente benigno nella madre, elevata frequenza critica nonostante terapia antiepilettica di prima linea, con riferito impatto negativo sulla qualità di vita, nella paziente.

### *Bibliografia*

1. Menghi, V., Bisulli, F., Tinuper, P., & Nobili, L. (2018). Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. *Nature And Science Of Sleep*, Volume 10, 317-326. doi: 10.2147/nss.s152624
2. Becchetti, A., Grandi, L., Colombo, G., Meneghini, S., & Amadeo, A. (2020). Nicotinic Receptors in Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: Pathophysiology and Pharmacology. *Brain Sciences*, 10(12), 907. doi: 10.3390/brainsci10120907

## *Epilessia farmacoresistente con crisi focali e atoniche senza disturbo del movimento in canalopatia KCNM1A-linked*

D. Caputo<sup>1</sup>, M. Mercati<sup>2</sup>, K. Turner<sup>1</sup>, A. Peron<sup>2,3</sup>, A. Selicorni<sup>4</sup>, V. Nigro<sup>5</sup>, TUDP (Telethon Undiagnosed Disease Program), M.P. Canevini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> UO Centro Regionale Epilessia – Neuropsichiatria Infantile, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup> SC Anatomia Patologica (ambulatorio di genetica medica), ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

<sup>4</sup> UOC Pediatria, ASST-Lariana Presidio S Fermo della Battaglia, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile

<sup>5</sup> Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)

Mutazioni di *KCNMA1* sono legate a diverse condizioni neurologiche che includono disturbi del movimento (PNKD), epilessia e disabilità intellettiva<sup>1,2</sup>. L'epilessia è descritta nel 50% dei pazienti<sup>3</sup> con fenotipo elettroclinico variabile e poco caratterizzato a causa della rarità dei dati di letteratura.

Maschio, 18 anni. Non antecedenti familiari o personali patologici. Ritardo moderato nello sviluppo psicomotorio. Esordio epilessia (16 mesi) con episodi quotidiani (30/die) caratterizzati da blinking, riduzione della consapevolezza, flessione del capo e, talora, caduta. Test metabolici e genetici (cariotipo, ArrayCGH, FISH telomeri) negativi.

Inserito valproato con controllo delle crisi fino ai 5 anni; quindi crisi annuali caratterizzate da perdita di consapevolezza, deviazione del capo da un lato (variabile). Dai 14 anni aggravamento delle crisi (mensili e poi plurimensili), nonostante trials con Lamotrigina, Rufinamide, Zonisamide, Lacosamide, Clobazam, Nitrazepam. Il sequenziamento dell'esoma tramite il "Telethon Undiagnosed Disease Program" ha dimostrato la variante del gene *KCNMA1* (c.676C>T; p.Leu226Phe) in eterozigosi, *de novo*. A 18 anni ricovero urgente per episodi subentranti (staring, ipotonia/atonìa, cedimento di capo e/o tronco) ed impossibilità a mantenere la posizione eretta. Il monitoraggio Video-EEG prolungato ne ha chiarito la natura epilettica.

Esame Neurologico: negativo, disabilità cognitiva moderata. EEG, monitoraggio Video-EEG

RMN encefalo seriate (negative). Riduzione crisi con perampanel

Il nostro caso porta alla luce una canalopatia poco conosciuta in relazione a sola epilessia descrivendone le caratteristiche e la storia naturale dall'infanzia all'età giovane-adulta. Rimane fondamentale la necessità di distinguere manifestazioni epilettiche dai disturbi del movimento tramite Video-EEG.

### *Bibliografia*

1. Du W, Bautista JF, Yang H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet.* 2005;37(7):733-738.
2. Bailey CS, Moldenhauer HJ, Park SM, Keros S, Meredith AL. *KCNMA1*-linked channelopathy. *J. Gen. Physiol.* 2019 Vol. 151 No. 10 1173-1189.
3. Miller JP, Moldenhauer HJ, Keros S, Meredith AL. An emerging spectrum of variants and clinical features in *KCNMA1*-linked channelopathy. *Channels.* 2021;15(1):447-464.



**11:00 – 12:00**

**Genetica – II parte**

Moderatori: *T. Pippucci (Bologna), M. Trivisano (Roma)*

*Presentazione di casi clinici*

**11:00**

**FIRES (Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome) ricorrente: ossimoro o nuova entità clinica?**

*M.C. Cioclu, G. Giovannini, E. Procopio, G. Turchi, N. Orlandi, J. Rossi, N. Biagioli, A.E. Vaudano, R. Guerrini, S. Meletti (Modena, Reggio Emilia, Firenze)*

**11:15**

**Disomia uniparentale interessante la regione 17q22 in bambino affetto da encefalopatia dello sviluppo ed epilettica: discussione sul possibile ruolo patogenetico**

*M.C. Alessandrini, T. Lo Barco, S. Spolverato, G. Sommariva, E. Boni, I. La Torraca, G. Galati, A. Cossu, R. Di Censo, M. Silvestri, A. Bordugo, M. Corradi, B. Dalla Bernardina, F. Darra (Verona)*

**11:30**

**Encefalopatia epilettica PACS2-relata: descrizione di un caso di piridossino-dipendenza**

*M. Picilli, M. Perulli, I. Contaldo, C. Veredice, M. Quintiliani, M.L. Gambardella, I. Turrini, E. Musto, S. Amenta, M. Zollino, D. Battaglia (Roma)*

**11:45**

**Crisi epilettiche e non epilettiche associate a mutazione della PCDH19**

*L. Ferri, R. Minardi, L. Licchetta, B. Mostacci, L. Di Vito, L. Muccioli, F. Pondrelli, C. Stipa, P. Tinuper, F. Bisulli (Bologna)*

## *FIRES (Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome) ricorrente: ossimoro o nuova entità clinica?*

M.C. Ciochi<sup>1,2</sup>, G. Giovannini<sup>1,2,3</sup>, E. Procopio<sup>4</sup>, G. Turchi<sup>1</sup>, N. Orlandi<sup>1,2</sup>, J. Rossi<sup>1,2,3</sup>, N. Biagioli<sup>1,2</sup>, A.E. Vaudano<sup>1</sup>, R. Guerrini<sup>5</sup>, S. Meletti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> U.O. Neurologia, OCB, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Modena

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

<sup>3</sup> Programma di Dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

<sup>4</sup> Struttura Operativa Complessa Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

<sup>5</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Presentiamo gli sviluppi diagnostici del caso di una paziente con ricorrenti Stati Epilettici in corso di eventi febbrili, discusso in una precedente Riunione Policentrica.

La paziente ha presentato, in seguito ad infezioni virali sistemiche, tre episodi caratterizzati da confusione, alterazioni comportamentali e crisi convulsive subentranti necessitanti il ricovero in terapia intensiva. Tra gli episodi completa restituito ad integrum senza sviluppo di epilessia. Riscontro in omozigosi di variante patogenetica del gene FADD, codificante per una proteina coinvolta nell'apoptosi delle cellule immunitarie<sup>1</sup>.

All'esordio degli episodi, stato confusionale, agitazione psicomotoria alternata a eccessiva sonnolenza, senza segni neurologici focali.

Registrate crisi focali motorie emisferiche destre con evoluzione bilaterale tonico-clonica; successivo rallentamento in banda delta diffuso, non reagente, in progressivo miglioramento fino a normalizzazione del tracciato.

Alla RMN encefalo in acuto iperintensità di segnale T2/FLAIR della sostanza bianca sovra- e sottotentoriale con aspetto edematoso della corteccia cerebrale ed iperperfusione all'ASL.

La paziente è stata trattata con Diazepam e Levetiracetam, poi sedata con Propofol; è stato quindi effettuato ciclo di terapia immunomodulante con steroidi ed Ig-vena con successiva graduale risoluzione del quadro.

La FIRES è una condizione rara, nella maggior parte dei casi criptogenica<sup>2</sup>. Mutazioni del gene FADD sono state finora descritte solo in altri otto pazienti con un quadro clinico analogo a quello della nostra paziente ma generalmente più severo<sup>1,3</sup>. Intendiamo presentare questo caso per poter discutere di una possibile rara eziologia genetica di FIRES ricorrente nell'adolescente/giovane adulto.

### *Bibliografia*

1. Kohn, L. A., Long, J. D., Trope, E. C. & Kuo, C. Y. Novel Compound Heterozygote Variations in FADD Identified to Cause FAS-Associated Protein with Death Domain Deficiency. *Journal of Clinical Immunology* **40**, 658 (2020)
2. Specchio, N. & Pietrafusa, N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* **62**, 897–905 (2020)
3. Bolze, A. et al. Whole-Exome-Sequencing-Based Discovery of Human FADD Deficiency. *American Journal of Human Genetics* **87**, 873 (2010)

## *Disomia uniparentale interessante la regione 17q22 in bambino affetto da encefalopatia dello sviluppo ed epilettica: discussione sul possibile ruolo patogenetico*

M.C. Alessandrini<sup>1</sup>, T. Lo Barco<sup>1</sup>, S. Spolverato<sup>1</sup>, G. Sommariva<sup>1</sup>, E. Boni<sup>1</sup>, I. La Torraca<sup>1</sup>, G. Galati<sup>1</sup>, A. Cossu<sup>1</sup>, R. Di Censo<sup>1</sup>, M. Silvestri<sup>1</sup>, A. Bordugo<sup>2</sup>, M. Corradi<sup>3</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>4</sup>, F. Darra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Ospedale della Donna e del Bambino, Ospedale Civile Maggiore - Borgo Trento - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>2</sup> Unità Operativa semplice Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Ospedale della Donna e del Bambino, Ospedale Civile Maggiore - Borgo Trento - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup> Pediatria ad Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontoiatriche, Pediatriche e Ginecologiche - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>4</sup> Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP), Verona

Bambino di 3 anni con encefalopatia dello sviluppo ed epilettica ad eziologia sconosciuta; riscontro di disomia uniparentale di possibile significato patogenetico.

Precoce ritardo globale dello sviluppo, iposomia armonica, tratti autistici. Esordio di epilessia a 13 mesi con crisi tonico-cloniche febbrili. A 2 anni comparsa di assenze atipiche pluriquotidiane con componente atonica/mioclono-atonica. Riscontro genetico di duplicazione della regione 4q22.3 *de novo* e disomia uniparentale della regione 17q22. VOUS del gene *ARID1B* ereditata.

Non dismorfismi maggiori, ipotonia diffusa, iposomia armonica, deambulazione autonoma non acquisita, comportamento ipercinetico, ripetitivo a significato autostimolatorio, assenza di linguaggio.

EEG intercritico: attività inabituale "Angelman-like" in sede occipitale bilaterale. EEG critico: sequenze di punte-onda generalizzate a 3 c/s irregolari ad esordio e fine gradual, associate ad arresto motorio, clonie palpebrali, cedimento "a gradini" del tono assiale con perdita della postura.

Alla RMN encefalo riscontro di aree di focale iperintensità di segnale T2/FLAIR in sede periventricolare di significato aspecifico.

Le indagini effettuate non hanno permesso di identificare la diagnosi. In letteratura è riportato un paziente con una delezione coinvolgente la regione 17q22 con caratteristiche fenotipiche ed elettrocliniche molto simili al nostro (Coppola et al.2013) ed un secondo paziente con analogo alterazione genetica e fenotipo simil-Angelman (Mickelson et al.1997). Alcuni geni compresi in questa regione sono stati recentemente descritti come responsabili di quadri di encefalopatia con epilessia ad ereditarietà autosomica recessiva. Proponiamo questo caso per discutere la possibile patogenicità della disomia uniparentale riscontrata e l'eventuale prosieguo dell'iter diagnostico.

### *Bibliografia*

1. Coppola A, Tostevin A, McTague A, Pressler RM, Cross JH, Sisodiya SM. 2013. Myoclonic epilepsy in a child with 17q22-q23.1 deletion. *Am J Med Genet Part A* 161A:2036-2039.
2. Mickelson EC, Robinson WP, Hrynychak MA, Lewis ME. Novel case of del(17)(q23.1q23.3) further highlights a recognizable phenotype involving deletions of chromosome (17)(q21q24). *Am J Med Genet.* 1997 Aug 22;71(3):275-9. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970822)71:3<275::aid-ajmg5>3.0.co;2-t. PMID: 9268095.

## *Encefalopatia epilettica PACS2-relata: descrizione di un caso di piridossino-dipendenza*

M. Picilli<sup>1</sup>, M. Perulli<sup>1</sup>, I. Contaldo<sup>1</sup>, C. Veredice<sup>1</sup>, M. Quintiliani<sup>1</sup>, ML. Gambardella<sup>1</sup>, I. Turrini<sup>1</sup>, E. Musto<sup>1</sup>, S. Amenta<sup>2</sup>, M. Zollino<sup>2</sup>, D. Battaglia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Neuropsichiatria Infantile, UOS Diagnosi e cura delle epilessie farmacoresistenti, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS -Roma*

<sup>2</sup> *Genetica Medica, Fondazione Policlinico universitario A. Gemelli IRCCS -Roma*

La mutazione p.Glu209Lys nel gene *PACS2* è responsabile di un'encefalopatia epilettica e di sviluppo a esordio neonatale, tratti di spettro autistico, dismorfismi faciali e anomalie cerebellari<sup>1,2,3</sup>.

Presentiamo un paziente di 11 anni, unicogenito, gravidanza normodecorsa, nato a termine, perinatalità regolare. Esordio critico all'ottavo giorno di vita con crisi focali toniche in cluster trattate con fenobarbitale.

A 2 mesi ha presentato stato epilettico convulsivo refrattario, risoltosi con introduzione di piridossina. All'età di 7 anni per la presenza di sporadiche crisi focali in corso di febbre aggiunto in terapia acido folinico.

A 28 mesi si è proceduto a lenta sospensione della piridossina e dell'acido folinico che ha determinato nuovo stato epilettico, con risposta alla reintroduzione di entrambi.

Presenta disabilità intellettiva (scala Leiter ai 7 anni ha mostrato un QIT 62), dismorfismi faciali e tratti autistici.

Attualmente è libero da crisi dall'età di 7 anni.

La rm encefalo, a 28 mesi, ha evidenziato ispessimento del corpo calloso. Nel corso dell'evoluzione l'EEG intercritico evidenziava anomalie multifocali attivate dal sonno, regredite dall'età circa di 8 anni.

Il sequenziamento esomico ha evidenziato una mutazione de novo in eterozigosi, della variante c.625G>A (p.Glu209Lys) del gene *PACS2*.

Questo caso suggerisce di effettuare un trial con piridossina e acido folinico anche in pazienti senza un fenotipo elettroclinico classico suggestivo di piridossino-dipendenza. Suggerisce inoltre di estendere la ricerca di una causa genetica per i casi con vitamino-dipendenza ad eziologia sconosciuta. Infine, andrà stabilito con studi multicentrici se la supplementazione vitaminica possa essere un approccio disease-modifying nei pazienti con mutazione *PACS2*.

### *Bibliografia*

1. [1] Olson HE et al, Recurrent de novo *PACS2* heterozygous missense variant causes neonatal-onset developmental epileptic encephalopathy, facial dysmorphism, and cerebellar dysgenesis. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;102(5):995–1007.
2. Dentici ML et al. Expanding the clinical spectrum associated with *PACS2* mutations. *Clin. Genet.* 2019;95(4):525–31.
3. Gaetano Terrone et al, A further contribution to the delineation of epileptic phenotype in *PACS2*-related syndrome *Seizure: European Journal of Epilepsy* 79 (2020) 53–55

## *Crisi epilettiche e non epilettiche associate a mutazione della PCDH19*

*L. Ferri<sup>1,2</sup>, R. Minardi<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1</sup>, B. Mostacci<sup>1</sup>, L. Di Vito<sup>1</sup>, L. Muccioli<sup>2</sup>, F. Pondrelli<sup>2</sup>, C. Stipa<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, Programma Epilessia, Bologna

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

Mutazioni nel gene *PCDH19* sono state inizialmente descritte in femmine con encefalopatia epilettica e dello sviluppo. Ad oggi, lo spettro fenotipico associato a *PCDH19* risulta ampliato con la descrizione di casi con crisi sporadiche ed assenza di deficit cognitivi.

Paziente femmina di 20 anni. Esordio crisi tonico-cloniche in corso di febbre a 18 mesi, seguite da episodi analoghi, nei giorni successivi, in apiressia. A 4 anni recidiva di crisi in grappolo; introduce Fenobarbitale e Valproato con controllo delle crisi fino a 15 anni. In seguito a sospensione della terapia, recidiva di crisi in grappolo in corso di febbre, introduce Levetiracetam.

A 15 anni comparsa di episodi minori di sensazione soggettiva e alterazione del contatto settimanali. A 18 anni recidiva di 3 episodi tonico-clonici, viene ricoverata presso il nostro Istituto e dimessa con diagnosi di crisi di natura non epilettica in paziente con epilessia in corso di definizione. Instaurata lamotrigina con buon controllo per un anno, poi ricomparsa di due grappoli in corso di rialzi febbrili. A 20 anni, mediante WES, identificata variante eterozigote c.595G>C; p.Glu199Gln nel gene *PCDH19*, già descritta come patogenica in letteratura.

Esame Neurologico e Test Neuropsicologici: Nella norma

EEG-2002: anomalie biemisferiche a prevalenza dx

EEG-2004: anomalie frontocentrali bilateralmente

EEG-2019: anomalie fronto-centrale sn

Neuroimmagini: Nella norma

Terapia: PB, VPA, LEV, LTG, CLB

Presentiamo questo caso per riportare la presenza di crisi non epilettiche in una paziente con normale funzione cognitiva e grappoli di crisi tonico-cloniche associate a mutazione patogenica *PCDH19*.



**12:00 – 13:00 Neurochirurgia – I parte**

Moderatori: *A. De Benedictis (Roma), L. Ferri (Bologna)*

*Presentazione di casi clinici*

**12:00**

**Chirurgia dell'epilessia in paziente con sindrome genetica e concomitante lesione glioneuronale in area eloquente**

*G.M. Matta, C. Barba, F. Melani, G. Di Giacomo, M. Lenge, A. Vetro, F. Giordano, R. Guerrini (Firenze)*

**12:15**

**Sfide diagnostico-terapeutiche in un caso di epilessia ipermotora legata al sonno**

*G. Giovannelli, M. Contento, B. Formelli, M. Biggi, M. Magliani, M. Revay, L. Massacesi, E. Rosati (Firenze, Milano)*

**12:30**

**Rhythmic ictal nonclonic hand (RINCH) quale valore localizzatorio e lateralizzatorio?**

*D. Chiarello, F. Cardinale, F. Zauli, G. Videira, M. Cossu, G. Vatti, S. Francione (Milano, Porto - PT, Siena)*

**12:45**

**Indicazione a terapia chirurgica per paziente con epilessia focale farmaco-resistente e displasia fronto-opercolare, orbitaria posteriore e fronto-insulare sinistra?**

*M. Russo, R. Rizzi, G. Salomone, M. Malagoli, F. Valzania (Reggio Emilia, Modena)*

**13:00 – 14:00**

**Pausa pranzo**

## *Chirurgia dell'epilessia in paziente con sindrome genetica e concomitante lesione glioneuronale in area eloquente*

*G.M. Matta<sup>1</sup>, C. Barba<sup>1</sup>, F. Melani<sup>1</sup>, G. Di Giacomo<sup>1,2</sup>, M. Lenge<sup>1,2</sup>, A. Vetro<sup>1</sup>, F. Giordano<sup>2</sup>, R. Guerrini<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU Meyer, Firenze

<sup>2</sup> SOC Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, AOU Meyer, Firenze

Descriviamo le indicazioni e l'outcome chirurgico in un paziente con encefalopatia epilettica, sindrome genetica e concomitante presenza di lesione di tipo glioneuronale in regione post-centrale destra.

Storia familiare e perinatalità mute, ritardo nello sviluppo psicomotorio. A 1 anno esordio di crisi focali e spasmi epilettici. Dopo 8 anni di benessere in terapia con valproato e topiramato, comparsa di crisi focali in sonno (apertura degli occhi, blinking, deviazione sguardo a sinistra, emissioni gutturali, dubbia perdita di contatto) e spasmi simmetrici e asimmetrici sinistri, pluriquotidiani e farmacoresistenti. Esami genetici: microduplicazione de novo 1q21.1-1q21.3 e VOUS de novo c.1054 C>G p.(Arg352Gly) nel gene KDM3B. Valutazioni neuropsicologiche: disabilità intellettiva moderata, assenza di linguaggio, grave disturbo del comportamento.

Microcefalia, bassa statura, note morfologiche peculiari volto.

EEG intercritico: in sonno scariche di punte e punte-onda diffuse, ad incostante prevalenza anteriore e destra. EEG critico in corso di spasmi: onda lenta ed aguzza diffusa ad incostante precessione destra.

RM encefalo 3T: alterazione di segnale nella porzione craniale dei giri pre e post-centrale destri con coinvolgimento della sostanza bianca interposta.

Lesionectomia parietale post-centrale destra con monitoraggio intra-operatorio. Istologico: ganglioglioma WHO I.

Nelle prime settimane post-operatorie spasmi tonici/crisi toniche in sonno. Successivo periodo libero da crisi di tre mesi, quindi comparsa di spasmi e crisi toniche da startle. Queste ultime si sono risolte dopo circa tre mesi, con persistenza di spasmi/spasmi tonici. Si discutono le cause dell'insuccesso chirurgico: residuo lesionale? Condizione genetica di base?

### *Bibliografia*

1. Milone R et al. Focal cortical dysplasia, microcephaly and epilepsy in a boy with 1q21.1-q21.3 duplication. *Eur J Med Genet.* 2016 May 11.
2. Diets IJ et al. De Novo and Inherited Pathogenic Variants in KDM3B Cause Intellectual Disability, Short Stature, and Facial Dysmorphism. *Am J Hum Genet.* 2019 Apr 4.
3. Barba C et al. Unilobar surgery for symptomatic epileptic spasms. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Nov 19

## *Sfide diagnostico-terapeutiche in un caso di epilessia ipermotoria legata al sonno*

G. Giovannelli<sup>1,2</sup>, M. Contento<sup>1</sup>, B. Formelli<sup>1</sup>, M. Biggi<sup>1</sup>, M. Magliani<sup>1</sup>, M. Revay<sup>2</sup>, L. Massacesi<sup>1</sup>, E. Rosati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Epilessia, SOD Neurologia 2, AOU Careggi, Firenze

<sup>2</sup>Centro di Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Uomo di 47 anni, non antecedenti. A 10 anni episodio di aresponsività non meglio descritta, dopo accertamenti posta diagnosi di epilessia ed iniziata terapia. Seguiva prolungato periodo di assenza di crisi. A 26 anni circa comparsa di crisi esclusivamente in sonno, farmacoresistenti e con frequenza plurinotturna. Effettuata RM encefalo 3T (2011): negativa. Le crisi venivano descritte con le seguenti caratteristiche: soggettivamente percepisce una sensazione non ben specificata all'arto superiore destro; oggettivamente presenza di movimenti ipercinetici ai quattro arti maggiori a sinistra, emissione di suoni incomprensibili. Consapevolezza non sempre preservata.

VEEG: registrate 14 crisi in sonno con semeiologia stereotipata: qualche movimento afinalistico con l'arto superiore sinistro, orientamento del capo verso sinistra, poi assunzione di una postura tonica degli arti superiori fissa per qualche secondo, produzione di suono monotono, chiusura forzata dell'occhio destro, chapeau de gendarme; seconda fase con movimenti di basculamento del bacino e "scuotimento della testa", qualche automatismo-oromandibolare ed emissione di frasi incomprensibili. Mnesico per una parte degli episodi. EEG intercritico poco informativo; all'EEG critico presente un'attività rapida di basso voltaggio lateralizzata a sinistra ma non chiaramente localizzatoria, parte successiva della scarica invalutabile per artefatti. RM encefalo 3 Tesla: sostanzialmente negativa, asimmetria dei poli temporali per sx < dx. PET encefalo: in attesa. Genetica: CHRNA2, CHRNA4 e CHRNB2 (2009): negativi. Recente prelievo per restanti geni correlati alla SHE in corso.

Procedere direttamente all'intervento sulla base dei dati disponibili, anche in considerazione dell'età del paziente? Valutare la Stereo-EEG? Altri accertamenti (HD-EEG)? Quali altre opzioni diagnostico-terapeutiche?

### *Bibliografia*

1. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, Castana L, Plazzi G, Tinuper P, Cossu M, Russo GL, Tassi L, Nobili L. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: A review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019 Apr;60(4):707-717.
2. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cossu M, Tassi L, Nobili L. Seizure duration and latency of hypermotor manifestations distinguish frontal from extrafrontal onset in sleep-related hypermotor epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):e130-e134.
3. Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, Chauvel P. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia*. 2014 Feb;55(2):264-77.

## *Rhythmic ictal nonclonic hand (RINCH) quale valore localizzatorio e lateralizzatorio?*

*D. Chiarello<sup>1</sup>, F. Cardinale<sup>1</sup>, F. Zauli<sup>1</sup>, G. Videira<sup>1,2</sup>, M. Cossu<sup>1</sup>, G. Vatti<sup>3</sup>, S. Francione<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Centro di Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano*

<sup>2</sup> *Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar Universitario do Porto, Porto, Portogallo*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Medicina, UO di Neurologia e Neurofisiologia clinica, Università di Siena*

I movimenti ritmici non-clonici della mano (RINCH) sono stati descritti nelle epilessie temporali con valore lateralizzatorio controlaterale (1,2).

Gentilizio negativo per epilessia. Non antecedenti. Esordio delle crisi a 12 anni con progressiva farmacoresistenza. Periodo libero da crisi dopo introduzione di carbamazepina. Semeiologia delle crisi: sensazione di paura/ansia seguite da restrizione dello stato di consapevolezza, "tremore" alla mano destra e fase ipermotoria.

Esame Neurologico: nella norma.

Video-EEG: rare sequenze theta in regione fronto-centrale bilaterale in veglia. In sonno, presenti anomalie a tipo P, PP, ARBV in regione fronto-centrale con alterna predominanza di lato. Registrate numerosissime crisi ad esordio fronto-centrale e difficile lateralizzazione.

Stereo-EEG: rare anomalie inter-critiche in veglia. In sonno registrati numerosissimi parossismi infraclinici e crisi, caratterizzati da bouffées di PP a livello del giro frontale superiore di destra con rapido coinvolgimento controlaterale.

RM: nella norma.

PET: nella norma.

Taloxa 600-0-900mg/die; Lamictal 200-200-0 mg/die; Tegretol CR 200-400-200mg/die; Gardenale 0-0-100mg/die

Paziente con epilessia focale farmacoresistente con crisi a difficile lateralizzazione per cui è stata sottoposta ad un impianto di elettrodi intracerebrali bilaterale e simmetrico. Le crisi hanno mostrato un esordio a livello del giro frontale superiore di destra e le stimolazioni intracerebrali ci hanno permesso di riprodurre i movimenti ritmici non-clonici a carico della mano destra. Un recente studio (1) descrive i RINCH determinati dal coinvolgimento della corteccia frontale controlaterale. Nella nostra paziente, sembrerebbero invece determinati dalla regione frontale omolaterale.

### *Bibliografia*

- 1. Kuba R, Musilová K, Vojvodič N, Tyrliková I, Rektor I, Brázdil M. Rhythmic ictal nonclonic hand (RINCH) motions in temporal lobe epilepsy: invasive EEG findings, incidence, and lateralizing value. Epilepsy Res. 2013 Oct;106(3):386-95. doi: 10.1016/j.eplesyres.2013.06.015. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23928193. Riferimenti*
- 2. Lee GR, Arain A, Lim N, Lagrange A, Singh P, Abou-Khalil B. Rhythmic ictal nonclonic hand (RINCH) motions: a distinct contralateral sign in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2006 Dec;47(12):2189-92. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00858.x. PMID: 17201723.*

## *Indicazione a terapia chirurgica per paziente con epilessia focale farmacoresistente e displasia fronto-opercolare, orbitaria posteriore e fronto-insulare sinistra?*

*M. Russo<sup>1</sup>, R. Rizzi<sup>1</sup>, G. Salomone<sup>1</sup>, M. Malagoli<sup>2</sup>, F. Valzania<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, SOC di Neurologia, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia*

<sup>2</sup> *Unità di Neuroradiologia, Ospedale Universitario di Modena, Modena*

Presentiamo il caso di un ragazzo di 25 anni, nato a termine da parto eutocico e familiarità negativa, con storia di lieve disabilità intellettiva ed epilessia farmaco-resistente in transition dall'età infantile.

A 6 anni prima crisi tonico-clonica in sonno seguita da una seconda analoga dopo 2 mesi. L'EEG mostrava PO frontali bilaterali e la TC encefalo risultava normale. Veniva posto in terapia con VPA, con scarso controllo delle crisi, poi sostituito con PB e aggiunta CBZ, sospesa per comparsa di "tics". A 9 anni esordivano crisi diurne con deviazione della rima orale e vomito. Venivano inseriti ETS e LEV. Dall'età di 10 anni le crisi, sia diurne che notturne, erano caratterizzate da blocco psicomotorio ed irrigidimento, automatismi gestuali, a frequenza plurisettimanale. A luglio 2014 posizionato stimolatore vagale, senza beneficio. Ad aprile 2016 aggiunti in terapia PER e FBM. Da luglio 2017 manifesta crisi plurisettimanali preavvertite da brivido alle braccia seguito da perturbazione del contatto ed automatismi ipermotori con emissione di suoni gutturali, successiva ripresa senza deficit di linguaggio.

Sottoposto a monitoraggio video-EEG ed Holter-EEG, sono state registrate crisi a verosimile esordio frontale con evoluzione temporale sinistra. Valutata la compatibilità con lo stimolatore vagale, è stato sottoposto prima a studio RM encefalo 1.5T e poi 3T secondo protocollo HARNES-MRI con riscontro di un'estesa area displasica a margini mal definiti in sede fronto-opercolare, orbitaria posteriore e fronto-insulare sinistra, mai evidenziata prima.

Chiediamo se il paziente possa essere candidabile ad intervento chirurgico per l'epilessia.

### *Bibliografia*

- Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia. 2019 Jun;60(6):1054-1068.*



**14:00 – 15:00 Neurochirurgia – II parte**

Moderatori: *G. Di Gennaro (Pozzilli), V. Pelliccia (Milano)*

*Presentazione di casi clinici*

**14:00**

**Chirurgia dell'epilessia pediatrica in un caso di epilessia post-encefalitica: quali rischi?**

*C. Pepi, L. De Palma, A. De Benedictis, G. Carfi-Pavia, C. Rossi-Espagnet, A. Napolitano, S. Cappelletti, M. Mercier, F. Vigevano, C.E. Marras, N. Specchio (Roma)*

**14:15**

**Paziente con epilessia temporale destra farmaco-resistente e idrocefalo ostruttivo operato: quale strategia chirurgica?**

*M. Martinoni, L. Volpi, S. Battaglia, L. Albini Riccioli, A. Farolfi, F. Santoro, A. Scarabello, F. Blasioli, R. Michelucci, R. Pasini, P. Riguzzi, R. Mai (Bologna, Milano)*

**14:30**

**Chirurgia dell'epilessia in Sindrome di Down con crisi focali a probabile origine lesionale**

*E. Cognolato, M.M. Mancardi, G. Prato, M. Cataldi, G. Nobile, L. Bosisio, A. Consales, D. Tortora, L. Nobili (Genova)*

**14:45**

**Crisi dopo lobectomia temporale, la rivalutazione si fa complicata**

*L. Bosisio, G. Prato, A. Consales, D. Tortora, M. Cossu, F. Giangaspero, E. Cognolato, G. Nobile, M. Inglese, L. Nobili, M.M. Mancardi (Genova, Milano, Roma)*

## *Chirurgia dell'epilessia pediatrica in un caso di epilessia post-encefalitica: quali rischi?*

*C. Pepi<sup>1</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, A. De Benedictis<sup>2</sup>, G. Carfi-Pavia<sup>1</sup>, C. Rossi-Espagnet<sup>3</sup>, A. Napolitano<sup>4</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, Mattia Mercier<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>5</sup>, C. E. Marras<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> *Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>3</sup> *Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>4</sup> *Area di ricerca di innovazioni in tecnologia clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

<sup>5</sup> *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

L'encefalite virale è una causa frequente di crisi epilettiche e deficit neurologici progressivi in età pediatrica e può esitare in un'epilessia spesso farmacoresistente<sup>1</sup>. Poche evidenze ad oggi sono note sulla chirurgia dell'epilessia in bambini con un'epilessia strutturale su base post-infettiva.

Ragazzo di 17 anni, con regolare sviluppo. A 4 anni episodio febbrile con vomito e crisi, successivo isolamento

di CMV su sangue ed urine. Da allora presenta crisi sporadiche con staring, deviazione occhi e testa a destra, automatismi, incostante diffusione emi-clonica. La RM encefalo mostra con sclerosi ippocampale a sinistra e alterazioni gliotiche perisilviane e insulari sinistre, e ipotrofia temporo-occipitale destra. L'EEG mostra sequenze di anomalie subcontinue posteriori a destra e più rare anomalie indipendenti temporali sinistre. Le crisi registrate sono temporali sinistre. PET con ipometabolismo temporale sinistro e occipitale destro. Alla SEEG registrazioni di crisi temporo-mesiali sinistre e sequenze infracliniche occipitali destre.

I casi pediatrici post-encefalitici operati per chirurgia dell'epilessia hanno un outcome post-chirurgico del 57% di libertà da crisi<sup>2</sup>. Discuteremo rischi e benefici dell'opzione chirurgica.

### *Bibliografia*

- 1. Fohlen M, Taussig D, Ferrand-Sorbets S, Maurey H, Petrescu A, Chipaux M, Delalande O, Dorfmueller G. Management and results of epilepsy surgery associated with acyclovir prophylaxis in four pediatric patients with drug-resistant epilepsy due to herpetic encephalitis and review of the literature. Eur J Paediatr Neurol. 2020*
- 2. Liu C, Liu Q, Yu H, Wang S, Wang R, Wu Y, Liu X, Jiang Y, Cai L. Surgical treatment in children with intractable epilepsy after viral encephalitis. Epilepsy Res. 2020*

## *Paziente con epilessia temporale destra farmaco-resistente e idrocefalo ostruttivo operato: quale strategia chirurgica?*

*M. Martinoni<sup>3</sup>, L. Volpi<sup>1</sup>, S. Battaglia<sup>2</sup>, L. Albini Riccioli<sup>2</sup>, A. Farolfi<sup>5</sup>, F. Santoro<sup>1</sup>, A. Scarabello<sup>1</sup>, F. Blasioli<sup>1</sup>, R. Michelucci<sup>1</sup>, R. Pasini<sup>1</sup>, P. Riguzzi<sup>1</sup>, R. Mai<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>UOC Neurologia, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna Osp Bellaria, Bologna

<sup>2</sup>UOC Neuroradiologia, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna Osp Bellaria, Bologna

<sup>3</sup>UOC Neurochirurgia, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna Osp Bellaria, Bologna

<sup>4</sup>UOC Centro Regionale "C. Munari" per la Chirurgia dell'Epilessia Osp Niguarda di Milano, Milano

<sup>5</sup>UO Med Nucleare Ospedale S. Orsola di Bologna, Bologna

In presenza di situazioni anatomiche complesse a fronte di un'epilessia usualmente trattabile chirurgicamente, si valutano i criteri da adottare per ottenere il migliore outcome possibile.

Paziente 36enne, normale sviluppo psicomotorio, destrimane, senza familiarità per epilessia.

Dal 2015 episodi critici durante i pasti: dolore trafittivo in sede cervicale/ spalla destra, pallore, malessere, automatismi orali. Pur restando cosciente e correttamente responsivo non avvisa. Ha necessità di bere.

In settembre 2019 ad una di tali manifestazioni, sono seguite mioclonie alla palpebra sinistra diffuse a tutto l'emisoma. Alla RM cerebrale lesione della lamina quadrigemina con idrocefalo ostruttivo, subito sottoposto a terzo-ventricolo-stomia. Da allora le crisi focali sono persistite invariate, plurisettimanali ed ha sviluppato una sensazione di malessere quando guarda gli oggetti in movimento, tale da precludergli la guida.

Lieve deficit nei movimenti oculari di inseguimento; episodi di oscillopsia.

All'EEG intercritico incremento di attività theta temporali destre; nel sonno punte trifasiche su F8-T4. EEG critico: attività theta ritmica con esordio su F8-T4 e T4-T6 e diffusione anche contro laterale.

RM cerebrale moderata atrofia corticale, blurring del polo temporale destro, encefalocele temporale omolaterale. PET cerebrale: ipocaptazione del polo, parte mesiale e laterale del lobo temporale destro.

Terapia: Lacosamide, Valproato.

I dati elettroclinici e neuroradiologici suggeriscono si tratti di una epilessia temporale destra con crisi riflesse ai pasti, chirurgicamente rimediabile, con opzioni diverse. Si intende discutere tali alternative in relazione a potenzialmente diversi outcome e complicanze.

### *Bibliografia*

- 1. Symptomatic eating epilepsy: two novel pediatric patients and review of literature Fabiana Vercellino, Laura Siri, Giacomo Brisca, Marcello Scala, Antonella Riva, Mariasavina Severino & Pasquale Striano ; Italian Journal of Pediatrics volume 47, 2021.*
- 2. Tailored surgery for drug-resistant epilepsy due to temporal pole encephalocele and microdysgenesis Marco Giulioni, Laura Licchetta, Francesca Bisulli, Guido Rubboli, Barbara Mostacci, Gianluca Marucci, Matteo Martinoni, Lorenzo Ferri, Lilia Volpi, Fabio Calbucci, Agostino Baruzzi, Paolo Baruzzi, Paolo Tinuper ; Seizures 2014*
- 3. Food intake precipitates seizures in temporal lobe epilepsy Dalma Tényi, József Janszky, Sára Jeges & Andreas Schulze-Bonhage Scientific Reports volume 11, 2021*

## *Chirurgia dell'epilessia in Sindrome di Down con crisi focali a probabile origine lesionale*

*E. Cognolato<sup>1,2</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, M. Cataldi<sup>1,2</sup>, G. Nobile<sup>1,2</sup>, L. Bosisio<sup>1,2</sup>, A. Consales<sup>3</sup>, D. Tortora<sup>4</sup>, L. Nobili<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuropsichiatria Infantile, Genova

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

<sup>3</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neurochirurgia, Genova

<sup>4</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neuroradiologia, Genova

La Sindrome di Down (DS) si associa ad epilessia nell'1-13% dei casi, con esordio più frequentemente entro il primo anno di vita o dopo la terza decade (1). I fenotipi principali nell'infanzia sono spasmi infantili, crisi generalizzate tonico-cloniche, crisi riflesse, assenze atipiche, mentre le forme focali non strutturali sono più frequenti negli esordi adolescenziali/giovani adulti (1). Non è descritta una particolare associazione tra DS e malformazioni dello sviluppo corticale, sebbene sia stata descritta una caratteristica disorganizzazione della laminazione corticale con ridotto numero di neuroni negli strati II e IV e semplificazione del pattern di girazione (2). Pazienti con epilessia e DS non vengono indirizzati a valutazioni prechirurgiche resettive per le motivazioni sopra riportate.

Portiamo in discussione il caso di N., bambino di 10 anni, destrimane, affetto da Trisomia 21. Esordio critico ai 9 anni di età con episodi in veglia e in sonno caratterizzati da deviazione di capo e occhi verso sinistra, urlo, ipertono dell'emilato sinistro seguito da clonie ai 4 arti. Allo studio vEEG riscontro di pattern EEG tipico della patologia di base, con treni di attività lenta monomorfa aguzza a predominanza fronto-centrale bilaterale (3). Registrate inoltre anomalie intercritiche focali in sede frontale destra e crisi con partenza compatibile con localizzazione, in sede antero-superiore del lobo frontale destro, di anomalo orientamento delle circonvoluzioni con riduzione della definizione delle interfacce bianca-grigia (possibile displasia corticale focale). Veniva impostata terapia con carbamazepina, con persistenza di episodi focali ed insorgenza di neutropenia e ipotiroidismo. Il paziente è stato candidato a intervento di chirurgia dell'epilessia.

Questo caso è esemplificativo dei dubbi che possono insorgere qualora ci si trovi di fronte ad un'epilessia, seppur focale e con buona correlazione anatomo elettroclinica, in pazienti con sindromi genetiche associate ad alto rischio di epilessia generalizzata.

### *Bibliografia*

1. Altuna M, Giménez S, Fortea J. - *Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity. J Clin Med. 2021;10(13):2776. Published 2021 Jun 24. doi:10.3390/jcm10132776.*
2. Bonde Larsen K, Laurson H, Græm N, Badsberg Samuelsen G, Bogdanovic N, Pakkenberg B, - *Reduced cell number in the neocortical part of the human fetal brain in Down syndrome, Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger, Volume 190, Issue 5, 2008*
3. Vignoli A, Zambrelli E, Chiesa V, Savini M, La Briola F, Gardella E, Canevini MP. *Epilepsy in adult patients with Down syndrome: a clinical-video EEG study. Epileptic Disord. 2011 Jun;13(2):125-32. doi: 10.1684/epd.2011.0426. PMID: 21561839*

## *Crisi dopo lobectomia temporale, la rivalutazione si fa complicata*

*L. Bosisio<sup>1,6</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, A. Consales<sup>2</sup>, D. Tortora<sup>3</sup>, M. Cossu<sup>4</sup>, F. Giangaspero<sup>5</sup>, E. Cognolato<sup>1,6</sup>, G. Nobile<sup>1,6</sup>, M. Inglese<sup>6</sup>, L. Nobili<sup>1,6</sup>, M.M. Mancardi<sup>1,6</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Genova

<sup>2</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neurochirurgia, Genova

<sup>3</sup>IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuroradiologia, Genova

<sup>4</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", Milano

<sup>5</sup>Dipartimento di Radiologia, Oncologia e Anatomia Patologica, Università La Sapienza, Roma

<sup>6</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova

Ragazza di 19 anni, destrimane, operata per lobectomia temporale destra nel 2018, rivalutata nel 2021 per recidiva critica.

Anamnesi negativa per convulsioni febbrili, non familiarità per patologie di interesse neurologico. Esordio critico ai 6 anni di età con episodi caratterizzati da sensazione epigastrica, deviazione di capo ed occhi a sinistra ed allucinazioni visive. Veniva introdotta CBZ presso altro centro con parziale controllo delle crisi.

Giungeva alla nostra osservazione all'età di 15 anni, dopo il fallimento di numerose terapie farmacologiche, effettuava VEEG con registrazione di eventi focali a partenza temporale destra. La RM encefalo mostrava sclerosi ippocampale dx ed un'alterazione di segnale della regione uncale e temporo-polare mesiale destra di possibile natura displasica. Eseguiva quindi l'intervento di lobectomia temporale destra con referto istopatologico di sclerosi mesiale ippocampale di tipo I.

Ai 6 mesi dall'intervento si presentava una recidiva critica caratterizzata da deviazione di capo ed occhi a dx, allucinazione uditiva e secondaria generalizzazione. Eseguiva follow-up longitudinali e nel 2021 ripeteva il monitoraggio prolungato VEEG con registrazione di un episodio critico ad origine temporale destra e secondaria generalizzazione. Dopo discussione collegiale si proponeva studio Stereo-EEG, tuttavia la RM encefalo eseguita successivamente mostrava oltre a settoriali aree di ipersegnale temporale e fronto-basale DX in ASL, la presenza di multiple lesioni della sostanza bianca sopra e sottotentoriali di possibile natura demielinizante (Radiologically Isolated Syndrome, RIS), assenti ai controlli RM pre e post-chirurgici.

Si discutono le ipotesi diagnostiche, i dati clinici, elettrofisiologici, neuroradiologici e di gestione terapeutica in relazione alla comorbidità neurologica per un nuovo possibile approccio chirurgico.



**15:00 – 16:30 Epilettologia in età adulta – I parte**

Moderatori: *A. Labate (Catanzaro), R. Rizzi (Reggio Emilia)*

*Presentazione di casi clinici*

**15:00**

**Un caso di encefalite limbica da anticorpi antiMa2: caratteristiche elettrocliniche ed evoluzione nel tempo**

*A. Bellini, L. Benedetti, A. Ferrari, D. Arnaldi, I. Pappalardo, L. Roccatagliata, L. Nobili, F. Villani (Genova)*

**15:15**

**Un caso di encefalite limbica con anticorpi anti-CASPR2 a esordio post-Covid19: considerazioni cliniche e prognostiche**

*N. Orlandi, G. Giovannini, J. Rossi, M.C. Cioclu, G. Turchi, N. Biagioli, A.E. Vaudano, S. Meletti (Modena)*

**15:30**

**Paziente con epilessia a verosimile genesi immuno-mediata: le crisi non rispondono ai farmaci antiepilettici ma alla plasmaferesi**

*F. Deleo, A. Stabile, R. Frangiamore, C. Pastori, R. Di Giacomo, G. Didato, C. Antozzi, L. Tassi, M. de Curtis (Milano)*

**15:45**

**Encefalite autoimmune anti LGI-1 con iperintensità reversibile dello striato in FLAIR che mima malattia di Creutzfeldt-Jakob**

*E. Fratto, A. Giugno, F. Fortunato, P. Zoleo, V. Rubino, F. Tosto, M. Trimboli, A. Labate, A. Gambardella (Catanzaro)*

**16:00**

**Crisi ricorrenti a origine autoimmune in paziente con Lupus Eritematoso Sistemico dopo sospensione terapia steroidea per preparazione vaccinale**

*F. Narducci, C. Vico, M. Boscarino, L. Ricci, B. M. Sancetta, V. Di Lazzaro, G. Assenza, M. Tombini (Roma)*

**16:15**

**NORSE: un caso di encefalite limbica autoimmune post-vaccinica SARS-CoV-2**

*P. Banfi, V. Mariani, A. Giorgianni, D. Gasberti, L. Cabrini, M. Versino (Varese)*

## *Un caso di encefalite limbica da anticorpi antiMa2: caratteristiche elettrocliniche ed evoluzione nel tempo*

A. Bellini<sup>1</sup>, L. Benedetti<sup>2</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, D. Arnaldi<sup>2-5</sup>, I. Pappalardo<sup>1</sup>, L. Roccatagliata<sup>3</sup>, L. Nobili<sup>4</sup>, F. Villani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Neurofisiopatologia e Centro Epilessia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

<sup>2</sup>UO Clinica Neurologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

<sup>3</sup>UO Neuroradiologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

<sup>4</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Pediatrico "G. Gaslini", Genova

<sup>5</sup>DINOEMI Università di Genova

Gli ultimi anni hanno visto un crescente interesse per la possibile genesi autoimmune di forme di epilessia ad esordio adulto ed eziologia ignota. In tale ambito rimane francamente mal definito il rapporto fra un'ipotetica fase acuta infiammatoria, spesso misconosciuta, ed una fase successiva considerata "cronica", che si ipotizza sottenda un danno strutturale post-infiammatorio.

Uomo 31 anni, a 28 exeresi di teratoma postpuberale testicolare dx con follow up oncologico negativo.

2019: ripetuti episodi di orripilazione, brivido, tachicardia e disgeusia

2020: episodi in sonno caratterizzati da urlo, dubbia fase tonica e post-critico confuso/aggressivo, inquadrati come distimici. Luglio 2020: diagnosi encefalite limbica (AutoAb anti Ma2 liquorali), trattato con steroide ed immunoglobuline con parziale beneficio, senza mai evidenza radiologica di atrofia ippocampale o danno parenchimale strutturale.

Permangono crisi per lo più in sonno, talora in cluster con andamento "relapsing remitting".

Esame Neurologico : Non significativo

vEEG: anomalie lente ed epilettiformi in temporale sin, incrementate in sonno. Registrata in sonno crisi temporale sin con evoluzione T-C

RMN encefalo: iperintensità T2/FLAIR amigdala ed ippocampo bilat., iperperfusione ASL temporo-mesiale dx

PET: ipermetabolismo temporo-mesiale bilat

Trattato acutamente con Metilprednisolone e Immunoglobuline, poi IG a cicli e metilprednisolone bassa dose. Carbamazepina

In mancanza di danno strutturale documentabile radiologicamente, a fronte di andamento "relapsing remitting", appare ragionevole parlare di epilessia sintomatica cronica o invece di crisi sintomatiche di un processo infiammatorio ricorrente? Il confine tra "encefaliti autoimmuni" ed "epilessie autoimmuni" è, al netto delle conoscenze attuali, ancora labile.

### *Bibliografia*

1. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest.* 2019 Mar 1;129(3):926-940
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 Jul;61(7):1341-1351
3. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, Johannis W, la Fougere C, Newman T, Vincent A, Voltz R. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul;79(7):767-73

## *Un caso di encefalite limbica con anticorpi anti-CASPR2 ad esordio post-Covid19: considerazioni cliniche e prognostiche*

*N. Orlandi<sup>1,2</sup>, G. Giovannini<sup>2</sup>, J. Rossi<sup>1,2</sup>, MC. Cioclu<sup>1,2</sup>, G. Turchi<sup>2</sup>, N. Biagioli<sup>2</sup>, AE Vaudano<sup>2</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>UO di Neurologia, AOU Modena*

Dati di letteratura suggeriscono una possibile correlazione tra l'infezione da Sars-COV2 e sindromi neurologiche autoimmuni [1]. In tale contesto, descriviamo un caso di encefalite limbica (LE) da anticorpi anti-CASPR2 ad atipica manifestazione [2], seguente una lieve forma di COVID19.

Paziente di 55 anni, giunto alla nostra osservazione per improvvisi episodi di “stato emotivo”, déjà-vù e déjà-vecù a frequenza plurimensile, esorditi a gennaio 2021 in seguito ad infezione da Sars-COV2 (novembre 2020). Non ulteriore sintomatologia riferita. Gli esami ematici e liquorali hanno mostrato un elevato titolo anticorpale per CASPR2 (1:3200), mentre lo screening per neoplasie occulte è risultato negativo. Impostata terapia immunomodulante e antiepilettica con ottima risposta clinica, in assenza di recidive (follow-up: 5 mesi).

Obiettività neurologica e valutazione neuropsicologica nella norma.

Al monitoraggio videoEEG sono stati registrati tre episodi critici focali, caratterizzati da stato “emozionale” (in assenza di chiaro connotato), ad esordio dalle regioni fronto-temporali di destra.

Alla RM encefalo (3T) riscontro di disomogenea iper-intensità nelle sequenze T2/FLAIR e DWI delle strutture temporo-mesiali di destra, in particolare dell'amigdala e dell'uncus, di aspetto rigonfio (ultimo dato confermato al controllo evolutivo a 30 giorni dal ricovero).

Solumedrol 1 gr ev per 5 giorni, con taperig (attualmente Deltacortene 25 mg/die); Vimpat 200 mg/die.

Presentiamo questo caso per discutere il ruolo eziopatogenetico di Sars-COV2 nell'interessamento del sistema limbico alla luce dei recenti dati di letteratura [3], oltre che della gestione terapeutica e possibili scenari prognostici sulla base degli accertamenti eseguiti.

### *Bibliografia*

- 1. Guilmot, S.M. Sloojties, A. Sellimi et al. “Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients” J Neurol. 2021 Mar;268(3):751-757;*
- 2. van Sonderen, H. Arino, M. Petit-Pedrol et al “The clinical spectrum of CASPR2 antibody-associated disease” Neurology 2016 Aug 2; 87 (5): 521-528;*
- 3. Pizzanelli C, Milano C, Canovetti S et al “Autoimmune limbic encephalitis related to Sars-COV2 infection: Case report and review of literature” Brain Behav Immun Health. 2021 Mar;12:100210.*

## *Paziente con epilessia a verosimile genesi immuno-mediata: le crisi non rispondono ai farmaci antiepilettici ma alla plasmateresi*

*F. Deleo<sup>1</sup>, A. Stabile<sup>1</sup>, R. Frangiamore<sup>2</sup>, C. Pastori<sup>1</sup>, R. Di Giacomo<sup>1</sup>, G. Didato<sup>1</sup>, C. Antozzi<sup>2</sup>, L. Tassi<sup>3</sup>, M. de Curtis<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> U. O. di Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>2</sup> U. O. di Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>3</sup> Centro di Epilessia e Chirurgia C. Munari, Ospedale Niguarda, Milano

Presentiamo il caso di una paziente di 62 anni, affetta da epilessia focale farmaco-resistente a verosimile eziologia infiammatoria, le cui crisi hanno risposto al trattamento con plasmateresi.

Storia familiare e personale non significativa.

Esordio a 51 anni di crisi epilettiche focali resistenti alla terapia con oxcarbazepina. La RM encefalo mostrava la presenza di una lesione temporo-mesiale destra interpretata come neoplastica. Dopo studio pre-chirurgico è stata sottoposta a lobectomia temporale destra con completo controllo delle crisi per 7 anni, mantenuto anche dopo sospensione della terapia. L'esame istologico mostrava tuttavia la presenza solo di gliosi associata ad attivazione microgliale. All'età di 61 anni comparsa sub-acuta di disturbi di memoria, irritabilità e crisi focali non preavvertite, paucisintomatiche e resistenti al levetiracetam. Un monitoraggio video-EEG documentava numerose crisi con sviluppo temporale sinistro. Il neuroimaging rilevava la presenza di una lesione in sede temporale sinistra dalle caratteristiche radiologiche analoghe a quella riscontrata in passato a destra. Tale nuova lesione presentava ipercaptazione alla FDG-PET. L'analisi del liquor, comprensiva di un esteso pannello autoanticorpale, non ha mostrato alterazioni significative. Il trattamento steroideo ha solo parzialmente ridotto le crisi e le alterazioni neuroradiologiche. La plasmateresi ha invece determinato un marcato beneficio seppur transitorio dopo ciascuno dei cicli effettuati.

Il quadro clinico e di neuro-immagine, oltre che la risposta ai trattamenti immunomodulanti, suggeriscono una forma di epilessia immuno-mediata<sup>1</sup>. Il ripetuto beneficio sulle crisi dopo ciascuno dei cicli di plasmateresi, anche se limitato nel tempo, suggerisce un proprio ruolo modulante sull'ictogenesi.

### *Bibliografia*

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.

## *Encefalite autoimmune anti LGI-1 con iperintensità reversibile dello striato in FLAIR che mima malattia di Creutzfeldt-Jakob*

*E. Fratto, A. Giugno, F. Fortunato, P. Zoleo, V. Rubino, F. Tosto, M. Trimboli, A. Labate, A. Gambardella*

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

L'encefalite autoimmune (EA) rappresenta una condizione eterogenea, ad eziopatogenesi immuno-mediata, frequentemente causa di declino cognitivo subacuto<sup>1</sup>. L'elevata variabilità clinico-radiologica delle EA richiede un'attenta diagnosi differenziale con altre cause di deterioramento cognitivo rapidamente progressivo<sup>2</sup>.

Donna, 66 anni: da 3 mesi declino cognitivo rapidamente progressivo, turbe comportamentali, insonnia e crisi motorie. No terapia in atto. Esami del sangue: iponatriemia (127 mmol/L) e ADH aumentato (12,6 pg/ml). Analisi liquorale: negativa.

Rallentamento ideomotorio, disorientamento spazio-temporale, atassia della marcia, tremore telecinetico.

Il monitoraggio video-EEG mostrava un rallentamento generalizzato, anomalie parossistiche coinvolgenti l'emisfero sinistro e un'inversione del ciclo sonno-veglia.

La RM dell'encefalo evidenziava iperintensità nelle sequenze T2/FLAIR nel caudato destro, nel putamen destro e nel lobo temporale bilaterale, prevalente a sinistra, con iperintensità borderline in DWI. La TC total body risultava negativa.

Le immunoglobuline 0,4gr/kg/die ed il metilprednisolone 1000mg/die e.v. per 5 giorni determinavano completa risoluzione clinico-radiologica. Emergeva, successivamente, la positività degli anticorpi anti leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI-1) su siero e liquor. Dopo otto mesi, è asintomatica.

L'associazione di deterioramento cognitivo subacuto, disturbi del sonno e psichiatrici, atassia, crisi epilettiche, e le caratteristiche di neuroimaging suggerivano la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD). L'iponatriemia, le indagini neurofisiologiche e l'assenza di gradiente DWI>FLAIR rendevano meno probabile tale ipotesi<sup>2,3</sup>. Il caso enfatizza la necessità di considerare l'EA nella diagnosi differenziale di declino cognitivo subacuto, in quanto il precoce riconoscimento e trattamento si associano ad un miglior outcome funzionale e minori recidive<sup>1</sup>.

### *Bibliografia*

1. *Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016; 15:391-404.*
2. *Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. Neurology 2011; 76:1711-9.*
3. *Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2004; 63:443-9.*

## *Crisi ricorrenti a origine autoimmune in paziente con Lupus Eritematoso Sistemico dopo sospensione terapia steroidea per preparazione vaccinale*

*F. Narducci, C. Vico, M. Boscarino, L. Ricci, B. M. Sancetta, V. Di Lazzaro, G. Assenza, M. Tombini*

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

I pazienti con patologie autoimmuni presentano un rischio maggiore di sviluppare epilessia<sup>1</sup>, in particolare circa il 10-20% dei pazienti con LES presenta crisi epilettiche<sup>2</sup>. Queste crisi possono essere conseguenza diretta o indiretta della patologia autoimmune, oppure possono derivare dall'effetto di autoanticorpi specifici (es. antiNMDA)<sup>1</sup>.

Donna di 64 anni, affetta da Epilessia a esordio focale a eziologia sconosciuta con crisi caratterizzate da aura epigastrica ascendente e precoce diffusione bilaterale tonico-clonica, in trattamento con Levetiracetam dal 2007, e LES dal 2010.

Ad un mese dalla sospensione della terapia steroidea in preparazione al vaccino, la paziente presenta cluster plurigiornalieri di crisi focali motorie a semeiologia differente dalle usuali, caratterizzate da sensazione di cardiopalmo, mioclonie palpebrali bilaterali (maggiori a sinistra) e restrizione dello stato di coscienza.

Esame Neurologico: Normale

La video-EEG effettuata in PS e l'EEG dinamico, durante il ricovero, mostrano due episodi critici elettroclinici focali motori senza alterazione della consapevolezza con onset dalle regioni centro-temporo-parietali di destra.

La RM encefalo mostra un'alterazione di segnale del giro precentrale e frontale medio di destra iperintensa in T2/FLAIR e in DWI, alterazioni iperintense in T2/FLAIR a livello temporo-parieto-occipitale bilaterale, maggiormente a sinistra con possibile significato post-critico vs infiammatorio. Tali alterazioni non si osservano nella successiva risonanza.

Inizialmente viene aumentata terapia con Levetiracetam, poi viene aggiunta Lacosamide, con minimo beneficio. Successivamente viene somministrata terapia steroidea ad alte dosi, con risoluzione del quadro sintomatologico.

Ipotizziamo che le crisi di nuova insorgenza osservate nella paziente possano avere una genesi autoimmune supportata dai riscontri clinico-strumentali, oltre che dalla risposta alla terapia immunosoppressiva.

### *Bibliografia*

1. Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):569-74. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.188. PMID: 24687183; PMCID: PMC4324719.
2. Appenzeller S, Cendes F, Costalat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1808-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000144178.32208.4f. PMID: 15557494.

## *NORSE: un caso di encefalite limbica autoimmune post-vaccinica SARS-CoV-2*

*P. Banfi<sup>1</sup>, V. Mariani<sup>1</sup>, A. Giorgianni<sup>3</sup>, D. Gasberti<sup>2</sup>, L. Cabrini<sup>2,4</sup>, M. Versino<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>U.O. Neurologia e Stroke Unit, Ospedale di Circolo Varese-ASST Settelaghi, Varese*

*<sup>2</sup>U.O. Anestesia e Rianimazione Neurochirurgica e Generale Rianimazione, Ospedale di Circolo Varese-ASST Settelaghi, Varese*

*<sup>3</sup>U.O. Neuroradiologia, Ospedale di Circolo Varese-ASST Settelaghi, Varese*

*<sup>4</sup>Università dell'Insubria, Varese*

Una donna di 53 anni, senza storia di epilessia, è stata valutata in emergenza per uno stato confusionale subacuto a distanza di 10 giorni dalla somministrazione della I dose di un vaccino mRNA anti-SARS-CoV2. Ha presentato dopo alcune ore crisi focali con compromissione della consapevolezza e crisi generalizzate con manifestazioni motorie subentranti, non responsive al trattamento con due farmaci antiepilettici a dosaggio adeguato e alla successiva sedazione con tiopentone, sviluppando uno stato epilettico refrattario di nuova insorgenza (NORSE).

Le indagini infettivologiche seriche e liquorali e la prima RM encefalica sono risultate negative. La relazione temporale con la vaccinazione e lo stato epilettico hanno fatto ipotizzare una encefalite limbica (EL) autoimmune ed è stata iniziata precocemente l'immunoterapia.

La RM encefalica si è positivizzata in quinta giornata con iperintensità T2/FLAIR del lobo temporale mesiale e dell'insula bilateralmente, confermando la diagnosi di EL autoimmune definita (Dalmau, 2016). Il pannello anticorpale per le encefaliti autoimmuni su siero e liquor è risultato negativo; è stata esclusa una neoplasia sistemica.

La terapia nella fase acuta si è articolata su tre linee: terapia antiepilettica polifarmacologica; terapia anestetica; immunoterapia. La condizione di coma e il NORSE si sono protratti per 20 giorni. Registrazioni video-EEG poligrafiche prolungate hanno documentato lo stato epilettico non convulsivo, la burst-suppression farmacologica con burst epilettogeni, crisi elettrografiche ed elettrocliniche fino al ripristino di un'attività di fondo organizzata.

Discutiamo: la novità e la rarità del riscontro in relazione all'eziopatogenesi; il valore della registrazione continua dell'EEG nell'inquadramento diagnostico precoce, prima della positivizzazione della RM, per orientare la diagnosi e la terapia.

### *Bibliografia*

- 1. F. Zuhorn et al. Postvaccinal Encephalitis after ChAdOx1 nCov-19 ANN. Neurol. 2021 Aug 13:10.1002/ana.26182*
- 2. H. Abboud et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; 92:757-768*
- 3. F. Graus et al. A clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016 Apr.15(4)-391-404*



**16:30 – 18:00 Epilettologia in età adulta – II parte**

Moderatori: *F. Dono (Chieti), B. Mostacci (Bologna)*

*Presentazione di casi clinici*

**16:30**

**Alice in Wonderland Syndrome: una rara presentazione di SENC temporo-occipitale da trombosi venosa cerebrale in COVID-19**

*M. Biggi, M. Magliani, M. Contento, D. Accavone, M. Di Cristinzi, I. Addazio, C. Rinaldi, A. Barilaro, V. Bessi, L. Massacesi, E. Rosati (Firenze)*

**16:45**

**Stati epilettici focali ricorrenti a esordio in età adulta: un caso irrisolto**

*L. Mirandola, G. Chianale, A. Di Liberto, A. Gai Via, E. Duc, P. Richiardi, A. Naldi, A.E. Vaudano, S. Meletti, R. Cavallo (Torino, Modena)*

**17:00**

**Anomalie periodiche generalizzate in meningoencefalite batterica acuta: stato epilettico non convulsivo?**

*R. Bonacchi, G.F. Fanelli, M. Impellizzeri, G. Cecchetti, S.M. Lazzarin, M. Vabanesi, U. Del Carro, F. Minicucci, M. Filippi (Milano)*

**17:15**

**Epilessia generalizzata, corea, sintomi bulbari e deficit della motilità oculare: tutti pezzi dello stesso puzzle?**

*C. Milano, E. Del Prete, F. Torri, A. Pascazio, F. Turco, G. Siciliano, E. Bonanni, C. Pizzanelli (Pisa)*

**17:30**

**Quadro elettroencefalografico atipico in un paziente con cavernomatosi multipla familiare 3**

*L. Muccioli, L. Di Vito, B. Mostacci, M. Martinoni, L. Ferri, L. Licchetta, R. Minardi, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)*

**17:45**

**Epilessia del lobo temporale farmacoresistente: encefalocele temporale come eziologia emergente e potenzialmente curabile, caso clinico e revisione letteratura**

*V. Tontini, S. Lazzari, L. Zinno, E. Sasso, I. Florindo (Parma)*

**18:00**

Chiusura dei lavori

## *Alice in Wonderland Syndrome: una rara presentazione di SENC temporo-occipitale da trombosi venosa cerebrale in COVID-19*

*M. Biggi<sup>1</sup>, M. Magliani<sup>1</sup>, M. Contento<sup>1</sup>, D. Accavone<sup>1</sup>, M. Di Cristinzi<sup>1</sup>, I. Addazio<sup>1</sup>, C. Rinaldi<sup>1</sup>, A. Barilaro<sup>2</sup>, V. Bessi<sup>1</sup>, L. Massacesi<sup>1,2</sup>, E. Rosati<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

<sup>2</sup>*Neurologia II, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di senso, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

La “Alice in Wonderland Syndrome” (AIWS) è un raro disturbo della percezione visiva caratterizzato dalla distorsione di dimensioni e forma dello schema corporeo e degli oggetti. Tra le eziologie l'epilessia è descritta solo nel 3% dei casi [1].

Uomo di 23 anni, bengalese, presenta cefalea subacuta peri-orbitaria e dispercezioni visive con distorsione di oggetti (dismetropsia, discromatopsia e "tunnel vision").

Esame Neurologico nei limiti eccetto presenza di deficit visuospaziali e aprassia costruttiva.

TC cranio-encefalo con studio angioTC negativa.

RM encefalo: alterazioni di segnale della corteccia temporo-occipitale (T-O) destra compatibili con stato peri-ictale. Studio angioRM post-contrastografico: estesa trombosi venosa cerebrale (TVC) del seno sagittale superiore.

Visita oculistica ed esami ematici: nella norma. Tampone rinofaringeo per SARS-CoV2 di screening: positivo. Diagnostica liquorale: negativa per infezioni-infiammazioni.

EEG: stato epilettico non convulsivo (SENC) focale T-O destro.

Lacosamide, successivamente associata a clonazepam, con risoluzione del quadro clinico-EEG. Intrapresa la terapia anticoagulante per la TVC. Sono state escluse possibili cause di trombofilia con esami ematici e radiologici; la CVT è stata attribuita quindi allo stato di ipercoagulabilità associato all'infezione da SARS-CoV2.

Questo esempio ben documentato di AIWS ad eziologia epilettica mostra come l'insorgenza delle crisi T-O con risparmio delle aree parietali possa causare una distorsione degli oggetti senza alterare la rappresentazione dello schema corporeo. L'associazione del SENC alla TVC [2] causata, in questo caso, dallo stato di ipercoagulabilità da COVID-19 [3], vengono discusse.

### *Bibliografia*

- 1. Mastria G et al. Alice in Wonderland Syndrome: A Clinical and Pathophysiological Review. Biomed Res Int. Hindawi Publishing Corporation;*
- 2. Ferro JM, et al. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cerebrovasc Dis. 2003;15:78–83.*
- 3. Dakay K et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30.*

## *Stati epilettici focali ricorrenti a esordio in età adulta: un caso irrisolto*

*L. Mirandola<sup>1</sup>, G. Chianale<sup>1</sup>, A. Di Liberto<sup>1</sup>, A. Gaii Via<sup>1</sup>, E. Duc<sup>1</sup>, P. Richiardi<sup>1</sup>, A. Naldi<sup>1</sup>, A.E. Vaudano<sup>2</sup>, S. Meletti<sup>2,3</sup>, R. Cavallo<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Unità di Neurologia – Asl Città di Torino - Ospedale “San Giovanni Bosco”, Torino*

*<sup>2</sup>Unità di Neurologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena*

*<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Donna destrimana di 57 anni, nascita e primo sviluppo di norma, laureata. Non convulsioni febbrili. La storia epilettologica inizia a 44 anni, con episodi caratterizzati da disorientamento spazio-temporale, sensazione di angoscia e depersonalizzazione, rottura del contatto, disartria, e incostante generalizzazione secondaria.

RM encefalo negativa, EEG con focalità parossistica fronto-parieto-temporale dx. Impostato Levetiracetam, con risposta parziale sulle crisi. A 54 anni primo stato epilettico non convulsivo trattato con Lacosamide. Segue un periodo di due anni in cui si intensifica la frequenza delle crisi nonostante le diverse associazioni farmacologiche. A 55 anni altri tre ricoveri per stato epilettico focale a diversa semeiologia, con clonie emivolto sn, disartria e rottura di contatto. Effettuate ulteriori modifiche dei farmaci antiepilettici. Eseguiti diversi accertamenti neuroradiologici (RM encefalo, PET cerebrale 18-FDG) e bioumorali (rachicentesi, screening infettivologico e disimmune). Segnalato incremento dosaggio ANA su siero. A 56 anni ricovero presso altra struttura per puntualizzazione diagnostico-terapeutica con monitoraggio video-EEG per iter prechirurgico. A 57 anni stato epilettico focale motorio destro super refrattario, con necessità di terapia di III linea (propofol, midazolam, ketamina) e prolungato ricovero in Terapia Intensiva. Venivano ripetuti accertamenti eziopatogenici. Impostata pluriterapia farmacologica antiepilettica, cortisone ev e Immunoglobuline ev, oltre a dieta chetogenica.

Quesiti: 1) presentando le immagini della Rm encefalo e la sua evoluzione nel tempo, quali ipotesi diagnostiche ritenete più probabili? 2) che ruolo può avere l'autoimmunità? Può essere ipotizzata una forma di Neuro- LES? 3) Effettuereste ulteriori terapie immunosoppressive?

## *Anomalie periodiche generalizzate in meningoencefalite batterica acuta: stato epilettico non convulsivo?*

*R. Bonacchi<sup>1,2</sup>, G.F. Fanelli<sup>1</sup>, M. Impellizzeri<sup>1,2</sup>, G. Cecchetti<sup>1,2,4</sup>, S.M. Lazzarin<sup>1,2</sup>, M. Vabanesi<sup>1,2</sup>, U. Del Carro<sup>1</sup>, F. Minicucci<sup>1</sup>, M. Filippi<sup>1,2,3,4,5</sup>*

<sup>1</sup>Unità di Neurofisiologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>2</sup>Unità di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>3</sup>Unità di Neuroriabilitazione, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>4</sup>Centro Analisi Biosegnali, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>5</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

La gestione terapeutica di pazienti in coma non responsivo con quadri EEG di anomalie periodiche generalizzate (GPDs)<sup>1</sup> non è ancora chiarita.<sup>2</sup>

Uomo di 80 anni con quadro di otite media emorragica rapidamente complicata da crisi tonico-clonica e rapido deterioramento della vigilanza. Dopo l'EEG, il paziente veniva sedato e intubato. In seguito alla diagnosi presuntiva, poi confermata, di meningoencefalite e sepsi pneumococcica veniva impostata terapia antibatterica e antiepilettica.

Dopo la prima crisi: sopore, afasia globale, non meningismo, non deficit stenici/sensibilità agli arti. Dopo l'intubazione: stato comatoso non responsivo.

EEG iniziale con alterazione dell'organizzazione generale (simmetrica), dubbi quadri EEG critici senza chiaro correlato clinico in sede frontale sinistra e crisi bilaterale tonico clonica (stato epilettico frontale sinistro). In seconda giornata, in corso di sedazione per la gestione dell'insufficienza multiorgano, EEG con depressione dell'attività elettrica cerebrale e componenti lente polifasiche diffuse ad andamento periodico. Per chiarire il quadro, veniva ripetuto un EEG poligrafico, con evidenza del significato artefattuale delle manifestazioni periodiche. In quarta giornata, alla sospensione della sedazione, quadro EEG critico frontale sinistro. In nona giornata, alla sospensione della sedazione, EEG con alterazione dell'organizzazione generale (simmetrica) e anomalie bi/trifasiche bilaterali con incostante andamento periodico per tutta la durata della registrazione (GPDs).

Neuroimmagini. TC ed RM.

All'esordio, per lo stato epilettico frontale sinistro: lorazepam 4mg, levetiracetam 1000mg x2/die, sedazione. In quarta giornata: aggiunta lacosamide 200mg x2/die, ripresa della sedazione.

Le questioni sollevate sono l'inquadramento del quadro EEG (stato epilettico vs quadro indicativo di encefalopatia infettiva) e la gestione terapeutica.

### *Bibliografia*

1. Kane N, Acharya J, Beniczky S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017;2:170-185. Published 2017 Aug 4. doi:10.1016/j.cnp.2017.07.002
2. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:203-22. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.005.

## *Epilessia generalizzata, corea, sintomi bulbari e deficit della motilità oculare: tutti pezzi dello stesso puzzle?*

*C. Milano, E. Del Prete, F. Torri, A. Pascazio, F. Turco, G. Siciliano, E. Bonanni, C. Pizzanelli*

*UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Paziente di 41 anni, non familiarità per patologie neurologiche, storia di abuso di sostanze.

Dall'età di 20 anni, epilessia con crisi generalizzate tonico-cloniche, ben controllate dalla terapia con acido valproico, con solo sporadiche recidive in corso di scarsa compliance terapeutica. Diversi EEG hanno evidenziato anomalie a tipo punta e polipunta-onda, a 3-3,5 Hz, irregolari e diffuse, mentre una RM encefalo ad alto campo è risultata priva di alterazioni patologiche.

Dall'età di 34 anni insorgenza di movimenti coreici ai quattro arti, per cui sono state effettuate analisi genetiche presso altro Centro, risultate negative. Tali movimenti si sono, poi, spontaneamente attenuati nel corso del tempo.

Da circa un anno presenta impaccio nell'eloquio e disfagia per liquidi e solidi, progressivamente ingravescenti. L'esame obiettivo neurologico evidenzia, inoltre, una marcata limitazione dell'escursione dei movimenti saccadici sul piano verticale, specie verso il basso. Dal punto di vista cognitivo, si evidenzia un rallentamento ideativo ed una compromissione dei processi esecutivo-attentivi, con tendenza ad atteggiamento fatuo.

Le numerose indagini cliniche e strumentali effettuate non consentono ad oggi di definire l'eziologia del quadro clinico di questo paziente. Presentiamo qui i principali esami diagnostici effettuati finora per discutere: 1) il corretto inquadramento di questa epilessia nell'ambito di un quadro neurologico complesso (comorbidità vs sintomo sindromico); 2) ulteriori possibili studi, specie sul versante genetico, per stabilire una diagnosi definitiva.

### *Bibliografia*

- 1. Rocha Cabrero F, De Jesus O. Dentatorubral Pallidoluyasian Atrophy. 2021 Aug 30. StatPearls Publishing; 2021 Jan;*
- 2. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, Cooper A, Besley GT, Wraith JE. Niemann-Pick disease type C in adults. J Inherit Metab Dis. 2002 Oct;25(6):491-500.*

## Quadro elettroencefalografico atipico in un paziente con cavernomatosi multipla familiare 3

L. Muccioli<sup>1</sup>, L. Di Vito<sup>2</sup>, B. Mostacci<sup>2</sup>, M. Martinoni<sup>2</sup>, L. Ferri<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>2</sup>, R. Minardi<sup>2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

<sup>2</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

I cavernomi cerebrali possono causare crisi epilettiche sia in relazione ad un sanguinamento che indipendentemente.<sup>1</sup> La cavernomatosi multipla familiare è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni in 3 geni noti (*KRIT1*, *CCM2*, *PDCD10*).<sup>2</sup>

Un paziente di 21 anni affetto da cavernomatosi multipla familiare 3 (mutazione eterozigote p.Lys179Glufs\*5 in *PDCD10*), sintomatica per emorragia cerebrale intraparenchimale a 5 anni, ha sviluppato a partire dai 18 anni episodi caratterizzati da sensazione di confusione della durata di qualche secondo, a frequenza plurisettimanale, risoltisi in seguito all'introduzione di oxcarbazepina a 20 anni.

Esame Neurologico: nella norma.

Un EEG eseguito prima dell'introduzione della terapia mostrava rare anomalie epilettiformi temporali prevalenti a destra ed un'attività theta monomorfa bitemporale reagente all'apertura degli occhi. Dopo l'introduzione dell'oxcarbazepina, il tracciato si caratterizza per un'attività theta bitemporale polimorfa puntuta reagente all'apertura degli occhi associata ad abbondanti anomalie epilettiformi fronto-temporali tendenti alla diffusione, che si presentano in sequenze prolungate, favorite dall'iperpnea, dall'assopimento e dalla SLI.

La RMN encefalo mostra cavernomi multipli in evoluzione nel corso degli anni ed esiti gliotico-malacici.

Oxcarbazepina 1200 mg/die

La discrepanza tra il quadro clinico, neuroradiologico ed elettroencefalografico in questo caso di cavernomatosi multipla familiare non è di chiara interpretazione.

Vorremmo discutere i seguenti punti: (1) relazione tra introduzione di oxcarbazepina ed evoluzione EEG peggiorativa; (2) consigli sulla gestione della terapia anticrisi a fronte del quadro EEG; (3) necessità di ulteriori indagini diagnostiche o estensione delle analisi genetiche.

### Bibliografia

1. Al-Shahi Salman R. The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 4:34-42. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03611.x
2. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, et al. Familial Cerebral Cavernous Malformations. *Stroke*. 2019;50(5):1294-1301. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022314

## *Epilessia del lobo temporale farmacoresistente: encefalocele temporale come eziologia emergente e potenzialmente curabile, caso clinico e revisione letteratura*

V. Tontini, S. Lazzari, L. Zinno, E. Sasso, I. Florindo

Ospedale Maggiore di Parma, UO Neurologia

L'encefalocele temporale -TE- (protrusione del parenchima cerebrale attraverso il basicranio) rappresenta una rara causa emergente di epilessia del lobo temporale (TLE). Il suo riconoscimento nei casi di TLE refrattaria considerati inizialmente a RM negativa, può essere determinante nell'avviare un iter prechirurgico e quindi sull'outcome.

Donna, 58 anni. A sei mesi da trauma cranico commotivo, esordio di crisi focali a semeiologia temporale (percezione di distacco dall'ambiente seguita da autoscopia, arresto del contatto, wandering, secondaria evoluzione tonico-clonico bilaterale). Nei mesi successivi si definisce anche aura olfattiva (sensazione pungente nella narice sinistra e odore "indescrivibile"). Ricovero presso altra struttura: RM encefalo negativa, EEG anomalie lente e puntute in temporale sn. Nonostante tentativi terapeutici con lamotrigina, valproato, brivaracetam e carbamazepina persistono episodi con frequenza mensile. Ripetuta RM encefalo: segni di ipertensione endocranica, stenosi dei seni trasversi e piccolo encefalocele del polo temporale sinistro. Angiografia: stenosi serrata del seno venoso laterale sn. Papilledema negativo, pressione liquorale in uscita nei limiti. L'iter clinico-terapeutico è tutt'ora in corso. L'encefalocele può passare spesso inosservato (piccole dimensioni, limitazioni MRI nell'identificare interruzioni dell'osso, scarsa consapevolezza). La prevalenza di TE (da 1.9 a 12.5% nell'epilessia refrattaria) sembra essere maggiore nei pazienti con TLE rispetto a forme extratemporali e nei pazienti asintomatici, supportando la tesi della correlazione epilettogena.

Tutt'ora non sono però state individuate caratteristiche specifiche di epilettogenicità e rimane inoltre da indagare la relazione con l'ipertensione endocranica e le eventuali implicazioni cliniche e di trattamento ad essa correlate.

### *Bibliografia*

1. Tsalouchidou PE, Knake S. Temporal encephaloceles in epilepsy patients and asymptomatic cases: Size may indicate epileptogenicity. *Epilepsia*. 2021 Jun;62(6):1354-1361. doi: 10.1111/epi.16900. Epub 2021 May 3. PMID: 33939185.
2. Urbach H, Altenmüller D. Temporal lobe epilepsy due to meningoencephaloceles into the greater sphenoid wing: a consequence of idiopathic intracranial hypertension? *Neuroradiology*. 2018 Jan;60(1):51-60. doi: 10.1007/s00234-017-1929-5. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983769.
3. Ramos-Fresnedo A, Grewal SS. Encephalocele-Associated Drug-Resistant Epilepsy of Adult Onset: Diagnosis, Management, and Outcomes. *World Neurosurg*. 2021 Jul;151:91-101. doi: 10.1016/j.wneu.2021.04.121. Epub 2021 May 5. PMID: 33964498.





Nel rispetto dell'ambiente il programma preliminare è disponibile  
esclusivamente in formato digitale sul sito

[www.lice.it](http://www.lice.it)

Con il contributo non condizionato di

