

# **Riunione Policentrica in Epilettologia Roma, 25-26 gennaio 2018**

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



**PROGRAMMA SCIENTIFICO  
LIBRO DEGLI ABSTRACT**



## **Comitato Scientifico**

*Giancarlo Di Gennaro*  
gdigennaro@neuromed.it

*Carlo Andrea Galimberti*  
carloandrea.galimberti@mondino.it

*Monica Lodi*  
monica.lodi@asst-fbf-sacco.it

*Oriano Mecarelli*  
oriano.mecarelli@uniroma1.it

*Stefano Meletti*  
stefano.meletti@unimore.it

*Pasquale Striano*  
strianop@gmail.com

## **Organizzatore Locale**

*Oriano Mecarelli*  
Dipartimento di Neurologia e Psichiatria – Sapienza Università di Roma

## **Sede**

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

## **Segreteria Organizzativa**



PTS CONGRESSI  
SEGRETERIA LICE  
Via Nizza 45, 00198 Roma  
Tel. 06 85 35 55 90  
Fax 06 85 35 60 60  
www.ptsroma.it/poli2018  
segreteria.lice@ptsroma.it





## Giovedì 25 gennaio

09:00 Registrazione

### AULA MAGNA

#### Riunione Commissione Genetica

#### 10:00 – 11:00 Discussione del fenotipo

**Fenotipo atipico di Epilessia Generalizzata Idiopatica e miotonia a trasmissione autosomica dominante**

*M. Trimboli (Catanzaro)*

**Epilessia "rolandica", ESES e mutazione del gene GRIN2A**

*J. Proietti (Verona)*

**Mutazione loss-of-function di HCN4 in epilessia mioclonica benigna dell'infanzia familiare**

*J. DiFrancesco (Milano)*

**Autismo con ESES responsivo a benzodiazepine associato a mutazioni GoF di KCNQ3**

*T.T. Sands (New York - US)*

#### 11:00 – 13:00 Studi Collaborativi

*Aggiornamenti e nuove proposte*

**Registro e biobanca in pazienti con varianti KCNQ2/3**

*M. Tagliatela (Napoli)*

**Epilessie Temporali**

*C. Nobile (Padova), R. Michelucci (Bologna)*

**Epilessie Focali**

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

**Sindrome di Jeavons e “spettro EMA”**

*A. Coppola (Napoli)*

**Whole-exome sequencing nelle Encefalopatie Epilettiche**

*M. Trivisano (Roma)*

**Genetica S. di Janz (BIOJUME)**

*A. Orsini, P. Striano (Genova)*

**Genetica delle Epilessie Miocloniche Progressive**

*L. Canafoglia, S. Franceschetti (Milano)*

**Studio metabolomico e della storia naturale della Malattia di Lafora**

*A. Orsini, P. Striano (Genova), R. Michelucci (Bologna) e Gruppo collaborativo PME*

**Studio collaborativo di correlazione-genotipo fenotipo in pazienti con aploinsufficienza di MEF2C**

*F. Raviglione (Milano)*

13:00 – 14:00 Pausa pranzo

14:00 – 15:00 **Assemblea dei Soci**



## *Studio clinico-genetico in una famiglia con fenotipo atipico di Epilessia Generalizzata Idiopatica e miotonia a trasmissione autosomica dominante*

*M. Trimboli, F. Fortunato, F. Abate, G. Mastroianni, A. Labate, A. Gambardella*

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

Le mutazioni a carico del gene *CLCN1*, che codifica per i canali cloro voltaggio-dipendenti, si associano alla miotonia congenita<sup>1</sup>. Vi è qualche evidenza che tali canali potrebbero avere un ruolo nella patogenesi di alcune forme di epilessia generalizzata idiopatica (EGI)<sup>2</sup>.

Viene qui presentata una famiglia con un fenotipo atipico di EGI associato a fenomeno miotonico. Nello specifico, un uomo di 28 anni (II:2) e sua sorella di 26 anni (II:3) entrambi affetti da epilessia mioclonica giovanile con un'ottimale risposta terapeutica all'acido valproico (VPA), presentavano, ad un'anamnesi più approfondita, una storia clinica di crampi e difficoltà alla decontrazione muscolare. L'esecuzione di un esame elettromiografico (EMG) evidenziava, in entrambi i pazienti, la presenza di scariche ripetitive a frequenza di 50-70 Hz (scariche miotoniche) in tutti i distretti corporei esplorati. Altri due membri della famiglia (I:1; II:1), presentavano il fenomeno miotonico documentato in corso di EMG, associato ad alterazioni EEG in assenza di crisi epilettiche.

Dall'analisi del pedigree è emerso il carattere autosomico dominante della forma di miotonia riscontrata in questa famiglia. Dall'analisi genetica non è emersa alcuna mutazione a carico del gene *CLCN1*. Sebbene un recente studio<sup>3</sup> si sia focalizzato sulle varianti dei geni appartenenti alla famiglia *CLCN* in soggetti affetti da EGI e fenomeno miotonico, non esistono in letteratura dati relativi al possibile contributo di varianti di geni non appartenenti al suddetto cluster.

La nostra ipotesi di lavoro concerne la possibile co-segregazione delle varianti EGI e fenomeno miotonico nella famiglia in esame.

### *Bibliografia*

1. *Matthews E, Fialho D, Tan SV, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. Brain 2010; 133; 9-22.*
2. *Berkovic SF, Kapur J. Are myotonia and epilepsy linked by a chloride channel? Neurology. 2013; 80 (12): 1074-75.*
3. *Chen TT, Klassen TL, Goldman AM, Marin C, Guerrini R, Noebels JL. Novel brain expression of CLC-1 chloride channels and enrichment of CLCN1 variants in epilepsy. Neurology. 2013; 80(12): 1078-85.*



## *Un caso di epilessia “rolandica”, ESES e mutazione del gene GRIN2A*

*J. Proietti<sup>1</sup>, G. Rizzi<sup>1</sup>, T. Lo Barco<sup>1</sup>, E. Boni<sup>1</sup>, E. Parrini<sup>2</sup>, L. La Selva<sup>3</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>, E. Fontana<sup>1</sup>, F. Darra<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>*Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria “A. Meyer”, Firenze*

<sup>3</sup>*Centro Epilessia ed Elettroencefalografia Età Evolutiva P.O.Fallacara Triggiano, Bari*

Bambino di 9 anni 11 mesi, familiarità muta per patologie neurologiche. Dismorfismi craniofacciali, ipermetria arto inferiore sinistro, ritardo dello sviluppo motorio e del linguaggio. Difficoltà di regolazione. RM encefalo normale. A 2 anni 4 mesi prima crisi in sonno caratterizzata da clonie alla rima orale di sinistra e areponsività, con disartria e ipostenia postcritiche. A 4 anni 1 mese seconda crisi focale analoga alla prima. Dai 4 anni 8 mesi comparsa, in veglia, di episodi di malessere, addominalgia, tachicardia e pallore, che si risolvono in seguito a vomito, e di episodi pluriquotidiani di assenza atipica. Concomitante regressione nella produzione verbale, nell'attenzione e nel rendimento scolastico. Dopo breve periodo di controllo delle crisi con lento recupero delle competenze linguistiche e attentive, nuovo peggioramento clinico con incremento delle crisi focali, peggioramento del linguaggio e riscontro all'EEG di parossismi multifocali, che in sonno configurano uno stato di PO continua bitemporale con predominanza e tendenza alla diffusione intraemisferica a destra. Permane ritardo cognitivo lieve-medio, con difficoltà prevalenti nell'organizzazione motoria e nel linguaggio espressivo. Riscontro all'esame genetico di variante a significato incerto c2321\_2328del [p.(Gln774Profs\*9)] in eterozigosi nel gene GRIN2A, de novo. Alterazioni a carico del gene GRIN2A sono riportate in diverse sindromi epilettiche quali EPR tipica ed atipica, LKS ed ESES.

Il caso in esame, come quelli di altri pazienti afferenti al nostro centro, conferma la variabilità di espressione fenotipica delle alterazioni del gene GRIN2A, e al contempo suggerisce che le crisi epilettiche si inseriscono in un quadro di sviluppo psicomotorio già alterato.

### *Bibliografia*

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



## *Mutazione loss-of-function di HCN4 aumenta eccitabilità neuronale in epilessia mioclonica benigna dell'infanzia familiare*

J.C. DiFrancesco<sup>1,2</sup>, G. Campostrini<sup>3</sup>, B. Castellotti<sup>4</sup>, M. Bonzanni<sup>3</sup>, S. Franceschetti<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>2</sup>, F. Ragona<sup>5</sup>, E. Freri<sup>5</sup>, A. Labate<sup>6</sup>, A. Gambardella<sup>6</sup>, C. Costa<sup>7</sup>, C. Gellerà<sup>4</sup>, T. Granata<sup>5</sup>, A. Barbuti<sup>3</sup>, D. DiFrancesco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. di Neurologia, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza

<sup>2</sup>Neurofisiologia clinica e Centro Epilessia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>3</sup>Dept. di Bioscienze, The PaceLab, Università di Milano, Milano

<sup>4</sup>UO di Genetica, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>5</sup>Neuropsichiatria infantile, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>6</sup>Istituto di Neurologia, Università "Magna Graecia" Catanzaro

<sup>7</sup>UO Neurologia, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

I canali ionici HCN4 sono altamente espressi e funzionalmente rilevanti nei neuroni e sempre maggiori evidenze dimostrano un loro coinvolgimento nella patogenesi delle epilessie umane. Tra le isoforme di questo canale, HCN4 è importante a livello cardiaco, dove è responsabile dell'attività di pacemaker. Nonostante sia altamente espresso anche nelle strutture cerebrali profonde, mutazioni di questo canale associate ad epilessia non sono state finora riportate. Mediante la tecnologia di *Next Generation Sequencing* per lo screening di pazienti con epilessia idiopatica, abbiamo identificato la mutazione p.Arg550Cys (c.1648C>T) di *HCN4* in eterozigosi in due fratelli affetti da epilessia mioclonica benigna dell'infanzia. La caratterizzazione funzionale in sistema di espressione eterologa (CHO) e neuronale (ratto) ha mostrato che tale mutazione determina una perdita di funzione di HCN4, portando ad un aumento dell'attività di scarica neuronale, predisponendo quindi allo sviluppo di epilessia nei pazienti. Quando espressi nei cardiomiociti, i canali mutati si attivano a potenziali maggiormente negativi rispetto a quelli *wild-type*, in accordo con una lieve bradicardia riscontrata nei pazienti. Nonostante le alterazioni di questa isoforma siano frequentemente associate a cardiopatia aritmica, questi dati rappresentano la prima evidenza sperimentale che l'alterazione funzionale di HCN4 può anche essere coinvolta nella patogenesi dell'epilessia umana, mediante un effetto di *loss-of-function* associato ad aumento di eccitabilità neuronale. Questi risultati suggeriscono di includere nei pazienti lo screening genetico di *HCN4*, per aumentare le conoscenze relative alle epilessie infantili benigne, utili per la possibile identificazione di strategie terapeutiche personalizzate ed innovative.



## AULA MAGNA

### 15:00 – 18:00 Casi con particolare valore didattico

Coordinatori: *M. Elia (Troina), D. Pruna (Cagliari)*

#### Canalopatie e Sinaptopatie

15:00 **Crisi ipermotorie relate al sonno in paziente con mutazione del gene SCN1A**  
*L. Ferri, F. Bisulli, E. Briatore, C. Leta, L. Licchetta, B. Mostacci, R. Infante, T. Pippucci, L. Alvisi, P. Tinuper (Bologna, Cuneo)*

15:15 **GABRA1: gli estremi di uno spettro**  
*P. De Liso, A. Terracciano, D. Claps, M. Trivisano, N. Specchio, R. Cusmai (Roma)*

15:30 **Mutazione HCN1 ed epilessia con suscettibilità alla febbre: follow-up clinico ed EEG**  
*C. Spagnoli, E. Pavlidis, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco (Reggio Emilia)*

15:45 **Discinesie parossistiche in paziente con ritardo mentale ed epilessia: espressività fenotipica età dipendente del gene PRRT2**  
*F. Raviglione, F. Brustia, D. Tonduti, C. Colonna, C. Cereda, M. Valente, V. De Giorgis (Milano, Pavia)*

#### Epilessie associate a encefalopatie genetiche

16:00 **Encefalopatia epilettica precoce da mutazione del gene KCNQ2: descrizione di un nuovo fenotipo**  
*I. Pizzolorusso, M. Trivisano, I. Tondo, A. Terracciano, N. Pietrafusa, A. Capuano, L. de Palma, C. Calabrese, F. Vigevano, L. Margari, N. Specchio (Bari, Roma)*

16:15 **Encefalopatia epilettica con microcefalia e grave ritardo psicomotorio in un lattante con deficit di asparagina sintetasi: dal fenotipo clinico alla diagnosi**  
*P. Costa, C. Zanusi, F. Faletra, M. Carrozzi (Trieste)*

16:30 **Crisi polimorfe farmacoresistenti e quadro malformativo complesso in sindrome da delezione 5q14.3**  
*F. Marchese, M.S. Vari, F. Pinto, F. Zara, F. Vanadia, P. Striano (Genova, Palermo)*

#### Epilessie miocloniche

16:45 **Da Epilessia Mioclonica Giovanile peggiorata da Lamotrigina a Epilessia Mioclonica Progressiva: le difficoltà di una prima diagnosi di Malattia di Lafora**  
*A. Lalla, T. Martino, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia)*

17:00 **Epilessia Mioclonica Progressiva in un caso di lipodistrofia congenita di tipo 2**  
*D. Serino, C. Davico, N. Specchio, C.E. Marras (Cuneo, Torino, Roma)*

17:15 **Stato di male super-refrattario: odissea diagnostico terapeutica di una paziente con malattia di Lafora**  
*L. Muccioli, F. Bisulli, I. Minardi, B. Mostacci, L. Licchetta, C. Leta, A. Simonati, L. Valentino, R. Michelucci, M. Zanello, P. Tinuper (Bologna, Verona)*

#### Stato Epilettico

17:30 **Stato epilettico focale non motorio in paziente "SMART"**  
*M. Ascoli, E. Ferlazzo, S. Gasparini, C. Sueri, V. Cianci, A. Gangemi, G. Ferrigno, S.M. Cavalli, T. D'Agostino, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria)*

17:45 **Stati di male e pancitopenia: i molti bersagli dell'autoimmunità**  
*A. Tozzo, A. Ardissoni, R. Solazzi, L. Canafoglia, S. Franceschetti, F. Ragona, E. Ciusani, T. Granata (Milano, Verona)*



## *Crisi ipermotorie relate al sonno in paziente con mutazione del gene SCN1A*

*L. Ferri<sup>1</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, E. Briatore<sup>4</sup>, C. Leta<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>2</sup>, R. Infante<sup>1</sup>, T. Pippucci<sup>3</sup>,  
L. Alvisi<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

<sup>3</sup>Unità Operativa di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna – Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>4</sup>Azienda ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

Familiarità per convulsioni febbrili in una cugina di primo grado. A 9 mesi esordio di crisi convulsive semplici e complesse febbrili e afebrili. Tra i 2-3 anni comparsa di episodi in veglia di “arresto psicomotorio”, crisi emicloniche sn ed episodi di starring ed automatismi masticatori. A 5 anni crisi con ipotono, caduta, pdc e assenze complesse. A 6 anni episodio di stato di male. Dai 13 anni esordio di crisi ipermotorie in sonno plurinotturne; continuano le crisi in veglia caratterizzate da arresto del contatto ed irrigidimento diffuso, talora associate a caduta. Dallo stesso periodo difficoltà nell'apprendimento e progressivo rallentamento ideo-motorio. Provati numerosi farmaci senza efficacia. RM encefalo: gliosi aspecifica della sostanza bianca retrotrigonale bilaterale prevalente a sinistra. EEG: marcato rallentamento dell'attività di fondo con anomalie epilettiformi sincrone sulle due regioni fronto-temporali prevalenti a sinistra specie durante il sonno in cui diventano a tratti subcontinue. Test Neuropsicologici: disabilità intellettiva di grado moderato. Indagini genetiche: mutazione del gene SCN1A (c.2471C>A p.Pro824His) e variante p.Gly449Val del gene CDC73, entrambe insorte de novo.

Presentiamo questo caso per discutere sulla peculiarità del quadro clinico caratterizzato, al momento dell'osservazione prevalentemente da crisi ipermotorie in sonno. Tuttavia, dall'approfondimento anamnestico è emerso un quadro clinico più complesso, caratterizzato da epilessia esordita nel primo anno di vita con crisi convulsive prolungate in iperpiressia e crisi polimorfe, sia in veglia che in sonno, farmacoresistenti associate a declino cognitivo. Per questo motivo abbiamo effettuato indagini genetiche mediante whole exome sequencing, che hanno evidenziato una mutazione del gene SCN1A de novo.



## ***GABRA1: gli estremi di uno spettro***

*P. De Liso<sup>1</sup>, A. Terracciano<sup>2</sup>, D. Claps<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, R. Cusmai<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Uo di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

*<sup>2</sup>Laboratorio di Genetica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Mutazioni del gene GABRA1 sono state descritte in varie sindromi epilettiche, che spaziano dall'epilessia mioclonica giovanile alle epilessie generalizzate con fotosensibilità e alle encefalopatie epilettiche, così come in pazienti con crisi con suscettibilità alla febbre ad esordio precoce (8-11 mesi) (Epilepsia 2017 Steel D.)

Descriviamo due bambini con mutazione de novo del gene GABRA1.

Caso 1. Bambina con epilessia esordita all'età di 8 mesi con crisi afebrili ipomotorie, ripetutesi poi con frequenza mensile. A 11 mesi, crisi in cluster febbrili focali emicloniche e generalizzate cloniche bilaterali. RM cerebrale normale. Instaurata terapia con valproato di sodio e clobazam, con persistenza di crisi febbrili e afebrili, alle quali si sono associate crisi di assenza a partire dai 18 mesi. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi di punta onda diffuse in assenza di fotosensibilità. Seizure free dai 3.6 anni. Per ciò che concerne lo sviluppo psicomotorio, la paziente presenta un ritardo di linguaggio.

Caso 2. Bambino che ha presentato ipotonia e tremori alla nascita con ecoencefalo ed EEG normali. A 2 mesi di vita, comparsa di sindrome ipotonico-distonica, con negatività dello screening metabolico allargato. A 3 mesi, esordio epilettico con spasmi e EEG con pattern di burst suppression. Sul piano genetico, escluse mutazioni per CDKL5, ARX, POLG1, SPTAN1, SCN1A, SCN1B, STXBP1 e SLC25A22; aCGH negativo. Nel follow-up, persistenza di crisi toniche asimmetriche posturali, crisi focali e spasmi tonici con persistenza del pattern di burst suppression. Clinicamente presenta una microcefalia acquisita e quadro aposturale di tetraparesi spastico distonica. La risonanza cerebrale con spettroscopia risultava nella norma.

### *Bibliografia*

- 1. Johannesen K, Marini C, Pfeffer S et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. Neurology 2016 Sep 13;87(11):1140-51.*
- 2. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. Epilepsia. 2017 Nov;58(11):1807-1816.*

## *Mutazione HCN1 ed epilessia con suscettibilità alla febbre: follow-up clinico ed EEG*

C. Spagnoli, E. Pavlidis, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco

S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova – I.R.C.C.S., Reggio nell'Emilia

Le epilessie con suscettibilità alla febbre comprendono un ampio spettro fenotipico (sindrome di Dravet, fenotipi “simil-Dravet”, GEFS+), con significativa base genetica<sup>1</sup>. Recentemente descritte mutazioni del gene HCN1 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 1)<sup>1, 2, 3</sup>; non riportati i pattern EEG<sup>1</sup>.

Descriviamo un paziente (6 anni e 8 mesi) che ha presentato 15 episodi di convulsioni febbrili semplici fra i 14 mesi e i 4 anni e 7 mesi di età, alcuni in corso di febbre. Sviluppo psicomotorio ed obiettività neurologica nella norma. Familiarità positiva per convulsioni febbrili nel padre. EEG nella norma fra i 2 e i 4 anni.

A 4 anni e mezzo all'EEG NAP: anomalie parossistiche focali posteriori tendenti alla diffusione, sub-continue nel sonno NREM. RMN encefalo, screening celiachia, indagini neurogenetiche (GEFS+): negative.

A 5 anni: due episodi a tipo assenza atipica, seguiti da iperpiressia. A 6 anni ulteriore episodio di perdita di contatto; a distanza di ore, crisi morfeica tonico-clonica apparentemente generalizzata.

EEG in sonno (6 anni e mezzo): anomalie a tipo P e P-O a sede F-C bilaterale e al vertice, tendenti alla diffusione, incrementate in sonno.

Il pannello NGS evidenzia sostituzione nucleotidica c.1232A>G nel gene HCN1 che conduce alla variante missenso p.Tyr411Cys, ereditata dal padre.

I dati clinici e semeiologici sono in accordo con precedenti segnalazioni<sup>1, 3</sup>. Gli EEG dimostrano anomalie focali (con “evoluzione” in senso caudo-craniale al follow-up e tendenza alla diffusione), la cui distribuzione appare compatibile con l'espressione cerebrale del canale HCN1, massima a livello neocorticale ed ippocampale<sup>4</sup>.

### *Bibliografia*

1. Steel D., Symonds J.D., Zuberi S.M., Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017, 1-10.
2. Nava C., Dalle C., Rastetter A., et al. HCN1 gain-of-function mutations – a new cause of epileptic encephalopathy. *Epilepsy Currents*, 2014(6), 348-349.
3. Nava C., Dalle C., Rastetter A., et al. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2014;46:640-645.
4. Benarroch E.E. HCN channels. Function and clinical implications. *Neurology* 2013;80:304-309.

## *Discinesie parossistiche in paziente con ritardo mentale ed epilessia: espressività fenotipica età dipendente del gene PRRT2*

F. Raviglione<sup>1</sup>, F. Brustia<sup>1</sup>, D. Tonduti<sup>2</sup>, C. Colonna<sup>1</sup>, C. Cereda<sup>3</sup>, M. Valente<sup>3</sup>, V. De Giorgis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC Neuropsichiatria Infantile ASST Rhodense, Rho, Milano

<sup>2</sup>UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale V. Buzzi, Milano

<sup>3</sup>Genomic and post-Genomic Center, National Neurological Institute "C. Mondino", IRCCS, Pavia

<sup>4</sup>Dipartimento di Neurologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, IRCCS, Pavia

Maschio, storia pre-perinatale nella norma. Ritardo di sviluppo-neuro-psicomotorio con deambulazione autonoma a 20 mesi, linguaggio con prime parole a 30 mesi. A 4 anni comparsa di episodi critici in sonno e instabilità della marcia con frequenti cadute e ripetuti traumi cranici non commotivi. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi a tipo punta lenta-onda lenta generalizzata talora associate a mioclonie palpebrali e agli arti in fase di assopimento e sonno, ritmo di fondo con eccesso di componenti lente diffuse organizzate in sequenze di 3-4 secondi, prive di correlato clinico. Iniziata terapia con levetiracetam con risoluzione delle crisi, diminuzione delle anomalie epilettiche e scomparsa degli episodi di caduta. QI con ritardo mentale medio (QIT: 47). RM encefalo e screening metabolico nella norma. A partire dagli 11 anni di età comparsa di accessi pluriquotidiani di movimentazione involontaria discinetica, coreo-atetosica ai 4 arti, indotti da movimento o emozioni, con frequenti cadute. Sostituzione del levetiracetam con etosuccimide con miglioramento del tracciato EEG. La registrazione video-EEG poligrafica prolungata ha permesso di dimostrare la non correlazione fra gli episodi di movimentazione involontaria e le anomalie epilettiformi. Array-CGH negativo, screening liquorale per sospetto deficit di GLUT-1 negativo. Eseguito pannello NGS (Focused Exome-Agilent Technologies) di 6200 geni di cui 200 associati ad epilessia e disturbo del movimento. L'analisi ha rilevato la presenza di mutazione nel gene PRRT2, p.Arg217Profs\*8 (c.640\_641insC) che da' origine ad una proteina tronca di 223 aminoacidi rispetto alla proteina wild-type di 394 aminoacidi. La sostituzione dell'etosuccimide con la carbamazepina ha permesso di controllare il disturbo parossistico del movimento.

### *Bibliografia*

1. Meneret A, Gaudebouta C, Riantd F, Vidailheta M, Depiennea C, Rozea E, PRRT2 mutations and paroxysmal disorders. *Eur J Neurol* 2013;20:872-878
2. Zara F, Specchio N, Striano P et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013;54:425-436.
3. Lamperti C, Invernizzi F, Solazzi R et al. Clinical and genetic features of paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Italian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Sep 3
4. Michetti C, Castroflorio E, Marchionni I, Forte N, Sterlini B, Binda F, Fruscione F, Baldelli P, Valtorta F, Zara F, Corradi A, Benfenati F. The PRRT2 knockout mouse recapitulates the neurological diseases associated with PRRT2 mutations. *Neurobiol Dis*. 2017 Mar;99:66-83
5. Maini I, Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, Bertani G, Frattini D, Fusco C. Expanding phenotype of PRRT2 gene mutations: A new case with epilepsy and benign myoclonus of early infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 May;20(3):454-6.

## *Encefalopatia epilettica precoce da mutazione del gene KCNQ2: descrizione di un nuovo fenotipo*

*I. Pizzolorusso<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>2</sup>, I. Tondo<sup>2</sup>, A. Terracciano<sup>3</sup>, N. Pietrafusa<sup>2</sup>, A. Capuano<sup>2</sup>, L. de Palma<sup>2</sup>, C. Calabrese<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>2</sup>, L. Margari<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, UOC di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Bari*

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

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

Mutazioni del gene *KCNQ2*, sono state recentemente associate ad un quadro di encefalopatia epilettica ad esordio neonatale e ritardo dello sviluppo psicomotorio di grado moderato-severo<sup>1</sup>. Nella maggior parte dei casi si tratta di mutazioni che determinano una loss-of-function della proteina mutata.

Presentiamo il caso di una paziente con mutazione c.593G>A de novo in eterozigosi di *KCNQ2* che a livello proteico determina il cambio amminoacidico p. Arg198Gln con conseguente guadagno di funzione.

Nulla da segnalare in anamnesi familiare e fisiologica. All'età di 2 mesi, comparsa di disturbo del movimento di tipo mioclonico di natura non epilettica, accentuato da stimoli tattili e visivi. L'EEG intercritico mostrava una buona organizzazione dell'attività elettrica cerebrale, in assenza di anomalie epilettiformi. La RMN encefalo non mostrava alterazioni di rilievo. Trattata con clonazepam il disturbo del movimento è progressivamente regredito. Dopo 2 mesi comparsa di spasmi epilettici, associati a un ritardo nelle acquisizioni. Intrapresa terapia con ACTH, la paziente ha presentato remissione degli spasmi e comparsa, a distanza di poche settimane, di una epilessia focale con crisi prevalentemente toniche, farmacoresistente. Si associava grave ritardo psico-motorio. La diagnosi genetica è stata effettuata mediante pannello NGS per epilessia. Un precedente pannello NGS per disturbi del movimento era risultato negativo.

Presentiamo questo caso perché rappresenta un nuovo fenotipo associato a mutazione di *KCNQ2* nel caso in cui la mutazione determini una gain-of-function<sup>2</sup>. Nel particolare, si discute la presenza del disturbo del movimento (documentato con Video-EEG) che precede la comparsa dell'epilessia e la differente risposta farmacologica rispetto alle mutazioni con loss-of-function.

### *Bibliografia*

1. *Pisano T, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. Epilepsia. 2015;56(5):685-91.*
2. *Mulkey SB, et al. Neonatal nonepileptic myoclonus is a prominent clinical feature of KCNQ2 gain-of-function variants R201C and R201H. Epilepsia. 2017;58(3):436-445*

## *Encefalopatia epilettica con microcefalia e grave ritardo psicomotorio in un lattante con deficit di asparagina sintetasi: dal fenotipo clinico alla diagnosi*

P. Costa<sup>1</sup>, C. Zanusi<sup>1</sup>, F. Faletra<sup>2</sup>, M. Carrozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

<sup>2</sup>S.C. di Genetica Medica, Dipartimento di Diagnostica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Riportiamo il caso di un bambino di 12 mesi, con un quadro neurologico caratterizzato da ipertono di base con motricità spontanea disorganizzata e grave ritardo psicomotorio, giunto all'osservazione all'età di 3 mesi per l'esordio di un'epilessia con crisi pluriquotidiane e all'EEG tracciato disorganizzato con anomalie parossistiche multifocali. Si associa microcefalia, per una circonferenza cranica alla nascita tra 10° e 50° centile e a un mese inferiore al 3° centile. L'evoluzione clinica successiva è caratterizzata da una farmacoresistenza, con controllo parziale e temporaneo delle crisi, persistenza di mioclonie assiali spontanee e sotto stimolo e assenza di progressi dal punto di vista psicomotorio. Gli accertamenti metabolici di primo livello e la sierologia infettiva risultano negativi; gli amminoacidi plasmatici e urinari vengono considerati non significativi; glicorrachia e acido lattico liquorale sono normali. Le RMN encefalo del secondo e decimo mese di vita evidenziano un'importante atrofia progressiva diffusa e una verosimile ridotta girazione. Gli accertamenti genetici (SNP array), orientati allo studio delle aree di omogizosità per una lontana consanguineità dei genitori, hanno condotto allo studio del gene ASNS responsabile del deficit di asparagina sintetasi, evidenziando una mutazione non descritta del gene. Il caso presenta un interesse per la rarità della condizione descritta, fino ad ora diagnosticata attraverso analisi dell'esoma, considerate la aspecificità del quadro clinico e l'assenza di markers biologici. Portiamo alla discussione la descrizione del fenotipo elettro-clinico di un nuovo caso per l'individuazione di pattern potenzialmente suggestivi e quindi di percorsi diagnostici mirati.

### *Bibliografia*

1. *Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy.* Ruzzo et al. *Neuron.* 2013 October 16; 80(2)
2. *Epileptic Phenotype of Two Siblings with Asparagine Synthesis Deficiency Mimics Neonatal Pyridoxine- Dependent Epilepsy.* Gataullina et al. *Neuropediatrics* 2016 Dec;47(6):399-403
3. *Asparagine Synthetase deficiency-report of a novel mutation and review of literature.* Gupta et al. *Metab Brain Dis* 2017



## *Crisi polimorfe farmacoresistenti e quadro malformativo complesso in sindrome da delezione 5q14.3*

F. Marchese<sup>1</sup>, M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, F. Zara<sup>2</sup>, F. Vanadia<sup>3</sup>, P. Striano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *UO di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

<sup>2</sup> *Laboratorio di Neurogenetica, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

<sup>3</sup> *U.O. di Neuropsichiatria Infantile, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo*

Descriviamo un bambino di 24 mesi, secondogenito di genitori non consanguinei; anamnesi familiare e fisiologica negative. Episodi critici esorditi all'età di 3 mesi al risveglio, con staring e mioclonie agli arti superiori. L'EEG veglia-sonno mostrava scariche diffuse di complessi punta e polipunta-onda. Dall'età di 10 mesi episodi caratterizzati da mioclonie ai 4 arti, talora associati a movimenti rotatori dei globi oculari ed episodi a tipo spasmi in estensione, simmetrici o asimmetrici ai 4 arti, di breve durata, (10 episodi/ora). Dall'età di 15 mesi episodi al risveglio, isolati ed in cluster, di brevissima durata, di mioclonie ai 4 arti e blinking oculare. Vari tentativi terapeutici inefficaci in politerapia (acido valproico, levetiracetam, clobazam, vigabatrin, ACTH, lamotrigina); in acuto è apparso responsivo a somministrazione di clobazam. All'esame neurologico ritardo psicomotorio severo con grave ipotono assiale, aposturalità e movimenti afinalistici. Esami metabolici e pannello geni encefalopatie epilettiche negativi. Gli esami RM ripetuti mostrano fisiologica progressione del grado di mielinizzazione della sostanza bianca e discreta dilatazione degli spazi sub-aracnoidei della volta e della base prevalente in sede temporo-polare bilateralmente. All'esame array-CGH riscontro di delezione 5q14.3 (2 Mb) de novo, già descritta in letteratura, che coinvolge il gene MEF2C, espresso nel tessuto cerebrale e coinvolto nella neurogenesi e sinaptogenesi.

Il caso clinico risulta al momento di difficile gestione terapeutica. Vengono discusse le caratteristiche EEG critiche/intercritiche e la possibile correlazione del quadro elettro-clinico e neuro radiologico con il riarrangiamento cromosomico noto.

### *Bibliografia*

1. Hotz A., 2013;. *Microdeletion 5q14.3 and Anomalies of Brain Development. Am J Med Genet Part A 161A:2124–2133*
2. Zweier M. et al. 2011; *The MEF2C -Related and 5q14.3q15 Microdeletion Syndrome. Mol Syndromol 2:164–170*
3. Nowakowska BA et al. 2010. *Severe Mental Retardation, Seizures, and Hypotonia Due to Deletions of MEF2C. Am J Med Genet Part B 153B:1042–1051.*





*Da Epilessia Mioclonica Giovanile peggiorata da Lamotrigina a Epilessia Mioclonica Progressiva: le difficoltà di una prima diagnosi di Malattia di Lafora*

A. Lalla, T. Martino, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi

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

Paziente di sesso femminile, 16 anni, con anamnesi pregressa muta. All'età di 13 anni, episodio di perdita di coscienza, preceduto da “*scosse alla testa*”. Dall'età di 14 anni, comparsa di “*scosse*” improvvise con caduta a terra di oggetti, episodi di breve rottura del contatto con movimenti rapidi palpebrali, occasionali crisi tonico-cloniche generalizzate. Ripetuti EEG avevano documentato anomalie epilettiformi ad aspetto generalizzato. L'introduzione di levetiracetam (3000 mg/die) aveva dato luogo ad un incompleto controllo clinico, mentre la lamotrigina (300 mg/die) aveva ulteriormente accentuato gli episodi a tipo “*assenza*” e “*mioclono*”. Dall'età di 15 anni, comparsa di rallentamento ideativo, difficoltà nella marcia, peggioramento del quadro epilettologico con cadenza quotidiana/pluriquotidiana di “*assenze*” e di “*scosse*” artuali, ed episodi parossistici caratterizzati da visione di “*punti luminosi colorati*”. Ricoverata presso il nostro centro, la paziente è stata sottoposta a monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati in veglia e sonno notturno che hanno documentato 1) globale rallentamento dell'attività di fondo, 2) frequenti anomalie epilettiformi multifocali, prevalenti in sede occipitale, accentuate da sonno NREM/REM scarsamente strutturato, 3) anomalie epilettiformi diffuse associate a potenziali muscolari a tipo mioclono. La RM encefalo è risultata nella norma; i PES hanno mostrato potenziali corticali incrementati in ampiezza, mentre la PET cerebrale un ipometabolismo delle aree corticali frontali e temporali. L'analisi genetica ha svelato una variazione nucleotidica c.721 C<T in forma omozigote nel gene EPM2A (genitori in forma eterozigote).

I punti di discussione comprendono:

- (1) le difficoltà diagnostiche di una prima diagnosi di malattia di Lafora;
- (2) il ruolo dei farmaci anti-epilettici nelle sindromi miocloniche.

## *Epilessia Mioclonica Progressiva in un caso di lipodistrofia congenita di tipo 2*

D. Serino<sup>1</sup>, C. Davico<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>3</sup>, C.E. Marras<sup>4</sup>

<sup>1</sup>S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile - ASL CN1, Cuneo

<sup>2</sup>U.O. Neuropsichiatria Infantile – Ospedale Pediatrico “Regina Margherita”, Torino

<sup>3</sup>U.O. Neurologia Infantile, Dipartimento di Neuroscienze – Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

<sup>4</sup>U.O. Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze – Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù”, Roma

La lipodistrofia congenita di tipo 2 (CGL2) è una patologia metabolica caratterizzata da assenza di tessuto adiposo sottocutaneo ed insulino resistenza ad esordio precoce associata a diabete, dislipidemia, steatosi epatica, cardiomiopatia ed acantosi nigricans. L'associazione fra CGL2 ed epilessia è stata descritta raramente<sup>1-2</sup> e sembra che alcune mutazioni del gene *BSCL2* si associno ad una forma di epilessia mioclonica progressiva (PME)<sup>3-4</sup>. Obiettivo del presente lavoro è presentare le caratteristiche elettrocliniche di un caso di CGL2 con mutazione di *BSCL2* associata a PME.

Descriviamo il caso di un bambino con facies dismorfica, ipertrigliceridemia congenita e ritardo dello sviluppo con esordio di crisi epilettiche all'età di 2 anni caratterizzato da episodi di rottura del contatto a frequenza pluriquotidiana con correlato EEG di tipo diffuso e fotosensibilità. Il quadro clinico è andato incontro a graduale peggioramento con deterioramento cognitivo, disturbo comportamentale, atassia ed ipotonia muscolare diffusa. L'evoluzione elettroclinica è caratterizzata da progressiva degenerazione dell'attività di fondo e comparsa di crisi mioclono-atoniche a carattere subentrante refrattarie alla terapia farmacologica che hanno portato all'applicazione di uno stimolatore del nervo vago. L'analisi genetica del gene *BLSC2* ha evidenziato una duplicazione c.[1076dupC];[(1076dupC)].

Il caso descritto conferma la possibile associazione fra mutazioni del gene *BLSC2* ed epilessia mioclonica progressiva.

### *Bibliografia*

1. Tseng CF, Ho CS, Chiu NC, Lin SP, Tzen CY, Wu YH. Lafora disease and congenital generalized lipodystrophy: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25:663–8
2. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, Victoria B, Ruiz-Riquelme A, Rábano A, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet* 2013;50(6):401–9
3. Dalla Bernardina B, Del Majno M, Fontana E, Michelizza B, Zullini E, Grimau Merino R. Epilepsia mioclonica progressiva y lipodistrofia generalizada: enfermedad de Barraquer-Simons. *Rev Esp Epilepsia* 1987;4:193
4. Opria R., Fabrizi G., Cantalupo G., Ferrarini M., Simonati A., Dalla Bernardina B., Darra F. Progressive Myoclonus Epilepsy in Congenital Generalized Lipodystrophy type 2: Report of 3 cases and literature review. *Seizure* 2016; 42:1-6.



## *Stato di male super-refrattario: odissea diagnostico terapeutica di una paziente con malattia di Lafora*

L. Muccioli<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, I. Minardi<sup>3</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, C. Leta<sup>1,2</sup>, A. Simonati<sup>4</sup>,  
L. Valentino<sup>1,2</sup>, R. Michelucci<sup>3</sup>, M. Zanello<sup>2,5</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna

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

<sup>3</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UO Neurologia, Bologna

<sup>4</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, UOC Neurologia B, Università di Verona

<sup>5</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UO Anestesia e Terapia Intensiva, Bologna

Descriviamo il caso di una ragazza di 17 anni senza antecedenti personali e familiari di rilievo. A 13 anni presenta un episodio di alterazione del contatto della durata di 2-3 minuti, seguito da confusione. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi diffuse e risposta fotoparossistica per cui si introduce lamotrigina, interrotta per effetti collaterali.

Dopo 2 anni di benessere inizia a presentare crisi miocloniche, soprattutto al risveglio, che nei mesi successivi si associano ad una fase tonico-clonica. Contemporaneamente emerge un declino delle funzioni cognitive con conseguente abbandono della scuola. In questo periodo vengono provati diversi farmaci, scarsamente efficaci.

A 16 anni e mezzo presenta uno stato epilettico responsivo a benzodiazepine. A distanza di 2 mesi viene ricoverata in terapia intensiva per uno stato epilettico super-refrattario trattato con 8 agenti di seconda linea e 4 agenti di terza linea in diverse combinazioni ed a dosaggi terapeutici massimali. Sono stati tentati anche dieta chetogena, IGIV e allopregnenolone, senza successo. Dopo oltre 2 mesi è stato impiantato VNS con successivo svezzamento dalle terze linee. Attualmente in stato vegetativo, la pz presenta crisi sporadiche ed un'attività mioclonica subcontinua all'ASdx. La pz ha iniziato terapia con metformina.

L'analisi genetica ha evidenziato due varianti missenso *novel* di *EPM2A* in eterozigosi composta, predette patogene in silico. L'esame ultrastrutturale mostra la presenza di corpi di Lafora nel citoplasma di ghiandole apocrine e di fibre muscolari scheletriche.

Presentiamo il caso per discutere sulle peculiarità cliniche, genetiche e patologiche di questo caso di malattia di Lafora e per avere suggerimenti sul management terapeutico.

## *Stato epilettico focale non motorio in paziente “SMART”*

M. Ascoli<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, S. Gasparini<sup>1</sup>, C. Sueri<sup>2</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, A. Gangemi<sup>3</sup>, G. Ferrigno<sup>1</sup>, S.M. Cavalli<sup>1</sup>, T. D'Agostino<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Græcia, Catanzaro

<sup>2</sup>Regional Epilepsy Centre, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

<sup>3</sup>Neuroradiology Unit, Grande Ospedale Metropolitana, Reggio Calabria

L'associazione di attacchi simil-emicranici ed ischemia cerebrale in pazienti sottoposti a radioterapia caratterizza una rara sindrome, “Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy” (SMART)<sup>1</sup>. La comparsa di uno stato epilettico è infrequente nella SMART<sup>2</sup>. Descriviamo un paziente, sottoposto a intervento neurochirurgico, radioterapia e successiva chemioterapia per medulloblastoma cerebellare all'età di 18 anni, che giungeva alla nostra osservazione all'età di 50 anni perché da circa 4-5 giorni presentava cefalea tensiva al vertice associata ad allucinazioni visive semplici nell'emicampo di sinistra. Da un approfondimento anamnestico emergeva che nell'ultimo mese aveva presentato sporadici episodi caratterizzati da arresto dell'azione in corso e scarsa responsività per qualche secondo, seguiti da lenta ripresa. All'ingresso, l'EON evidenziava emianopsia laterale omonima sinistra. Nel sospetto di uno stato epilettico eseguiva EEG che mostrava scariche subcontinue di punte e punte-onda a sede temporo-occipitale destra. Un bolo (5 mg ev) di midazolam determinava frammentazione delle scariche EEG, scomparsa delle allucinazioni senza miglioramento del deficit campimetrico. Tali scariche critiche non erano più evidenti in un EEG di controllo dopo 4 giorni. La RM encefalo evidenziava una sfumata alterazione di segnale con iperintensità in T2-FLAIR, in diffusione e dopo somministrazione di m.d.c. a carico di alcuni giri corticali temporo-occipito-parietali dal lato destro. L'inizio della terapia con carbamazepina (fino a 800 mg/die) e clobazam (10 mg/die) determinava la scomparsa delle allucinazioni visive pur persistendo il deficit campimetrico. Una RM encefalo di controllo effettuata qualche giorno dopo mostrava una riduzione dell'enhancement corticale.

La comparsa di stato epilettico de novo in un paziente precedentemente trattato con radioterapia in sede encefalica deve fare sospettare la diagnosi di SMART.

### *Bibliografia*

1. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1137-42
2. Jaraba S, Puig O, Miró J, Velasco R, Castañer S, Rodríguez L, Izquierdo C, Simó M, Veciana M, Falip M. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Aug;49:189-92.



## *Stati di male e pancitopenia: i molti bersagli dell'autoimmunità*

A. Tozzo<sup>1</sup>, A. Ardisson<sup>1</sup>, R. Solazzi<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>1</sup>, S. Franceschetti<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, E. Ciusani<sup>1</sup>, T. Granata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

<sup>2</sup>U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI, Verona

Descriviamo il caso di una bambina di 13 anni, affetta da una malattia sistemica caratterizzata da albinismo oculocutaneo e pancitopenia giunta alla osservazione per la ricorrenza di stati di male a lato alterno, crisi polimorfe, e compromissione cognitivo-comportamentale ad andamento fluttuante che beneficiava di trattamento antiinfiammatorio steroideo. La presenza di ipercellularità liquorale, di linfociti T doppi negativi allo studio cito-ematologico, e di infiltrati T linfocitari allo studio istochimico del tessuto cerebrale consentivano l'inquadramento diagnostico nell'ambito delle sindromi ALPS-like (Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune-like) per le quali erano rispettati i criteri clinico-laboratoristici, nonostante la assenza di mutazioni note.<sup>1,3</sup>

Il caso che presentiamo sottolinea l'importanza dell'integrazione di conoscenze derivanti dalla multidisciplinarietà nella gestione di patologie con coinvolgimento del SNC e su base disimmune.<sup>2</sup>

La nozione che patologie infiammatorie periferiche possono indurre autoimmunità nel SNC deve indurre alla ricerca ostinata di una eziologia unificante di sintomi apparentemente solo concomitanti. Il trattamento immunomodulante della patologia di base concorre alla risoluzione dei sintomi acuti dovuti alla infiammazione cerebrale.

### *Bibliografia*

1. Oliveira et al. "Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop". *Blood*, 7 October 2010 \_ volume 116, number 14
2. Simon et al. "Evans syndrome associated with sterile inflammation of the central nervous system: a case report". *Journal of medical Case Reports* 2013, 7:262
3. Lindsey et al. "Optimal Management Of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome In Children". *Pediatr Drugs* (2016) 18:261–272



## Venerdì 26 gennaio

### AULA MAGNA

**09:00 – 11:00 Selezione di candidati al trattamento neurochirurgico**  
Coordinatori: *C.E. Marras (Roma), L. Tassi (Milano)*

MCD

09:00 **Epilessia focale sintomatica di displasia corticale focale multilobare: quale spazio per la chirurgia?**  
*F. Melani, L. Tassi, C. Barba, M. Cossu, A. Rosati, F. Giordano, R. Guerrini (Firenze, Milano)*

09:15 **Trattamento chirurgico di uno Stato Epilettico opercolare mioclonico-anartrico in paziente con displasia corticale**  
*M. Albini, A. Morano, G. Di Gennaro, J. Fattouch, S. Casciato, M. Fanella, L.M. Basili, A.T. Giallonardo, V. Esposito, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli)*

09:30 **Polimicrogiria perisilviana destra: ruolo della SEEG nella definizione dell'area epilettogena**  
*L. de Palma, A. de Benedictis, G. Carfi Pavia, N. Pietrafusa, M. Trivisano, S. Cappelletti, D. Longo, C. Rossi-Espagnet, F. Vigevano, C.E. Marras, N. Specchio (Roma)*

09:45 **Ipotesi di patogenesi autoimmune in paziente con spasmi trattati chirurgicamente per displasia corticale**  
*G.L. Pruneddu, S. Mattozzi, S. Dell'Avvento, D.M. Simula, S. Muzzu, G. Luzzu, M. Fadda, S. Sotgiu, S. Casellato (Sassari)*

Epilessie lobarie e miscelanea

10:00 **Lobectomia temporale in un caso di encefalite erpetica**  
*V. Mariani, V. Pelliccia, M. Cossu, V. Mantero, A. Salmaggi, L. Tassi (Milano, Pavia, Lecco)*

10:15 **Epilessia temporale "laterale" familiare: un caso clinico con studio "prechirurgico"**  
*E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, S. Bonfatti, CA. Tassinari, F. Marliani, R. Michelucci (Bologna)*

10:30 **Neurochirurgia dell'epilessia: quanto la chirurgia precoce modifica l'evoluzione catastrofica di gravi malformazioni cerebrali epilettogene?**  
*S. Uccella, A. Consales, T. Giacomini, G. Prato, M. Cataldi, G. Morana, D. Tortora, P. Striano, M.S. Vari, L. Nobili, M. Cossu, F. Zara, P. Nozza, M.M. Mancardi (Genova, Milano)*

10:45 **Encefalopatia epilettica in quadro malformativo cerebrale: possibile opzione chirurgica?**  
*E. Cesaroni, S. Siliquini, S. Cappanera, S. Matricardi, C. Passamonti, L. Porfiri, G. Anibaldi, N. Zamponi (Ancona)*



## *Epilessia focale sintomatica di displasia corticale focale multilobare: quale spazio per la chirurgia?*

*F. Melani<sup>1</sup>, L. Tassi<sup>2</sup>, C. Barba<sup>1</sup>, M. Cossu<sup>2</sup>, A. Rosati<sup>1</sup>, F. Giordano<sup>3</sup>, R. Guerrini<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Neurologia Pediatrica, AOU “Meyer”, Firenze*

<sup>2</sup>*Centro Chirurgia Epilessia “C. Munari, GOMT Niguarda, Milano*

<sup>3</sup>*Neurochirurgia, AOU “Meyer”, Firenze*

Bambina di 8 anni con epilessia farmacoresistente sintomatica di displasia IIa. Storia di ritardo del linguaggio. Episodi critici focali dall'età di 2 anni, con frequenza ingravescente sino a pluriquotidiani, caratterizzati da sospensione del contatto, versione degli occhi e della testa verso sinistra, irrigidimento diffuso, possibile caduta a terra. Video-EEG seriate hanno mostrato anomalie intercritiche T-O destre e scarica critica a partenza occipitale destra, con successiva diffusione regioni contigue. La RM encefalo ha mostrato reperti compatibili con FCD T-O destra. A 5 anni viene sottoposta a lobectomia temporo-occipitale destra, con riscontro di displasia IIa. Dopo pochi giorni di benessere, ricomparsa di crisi plurisettimanali in sonno con automatismi orobuccali, scialorrea, ipertono AS destro e scarica critica ad esordio C-P destro e vertice medio, con successiva diffusione. Le successive RM mostrano un'ipoplasia emisferica destra con alterazione della sostanza bianca soprattutto sulle regioni posteriori. La PET encefalo conferma vasto ipometabolismo destro soprattutto centro parietale. La SEEG, effettuata in vista di possibile secondo intervento, ha evidenziato, sulla base della registrazione dell'intercritico, delle crisi spontanee e delle stimolazioni elettriche intracerebrali, una zona epilettogena emisferica in cui sono coinvolte in modo estremamente precoce ed importante anche le regioni motorie. Le crisi così come gli episodi indotti dalle stimolazioni ci portano a pensare ad una organizzazione multifocale delle scariche critiche. Al termine della SEEG si propone una THC (Termocoagulazione) che sortisce un miglioramento modesto dell'intensità delle crisi.

Si discutono le ulteriori eventuali possibilità chirurgiche: nuova resezione corticale allargata, intervento esteso risparmiando le regioni motorie, emisferotomia funzionale?





## *Trattamento chirurgico di uno Stato Epilettico opercolare mioclonico-anartrico in paziente con displasia corticale*

*M. Albinì<sup>1</sup>, A. Morano<sup>1</sup>, G. Di Gennaro<sup>2</sup>, J. Fattouch<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1,2</sup>, M. Fanella<sup>1</sup>, L.M. Basili<sup>1</sup>, A.T. Giallonardo<sup>1</sup>, V. Esposito<sup>2</sup>, C. Di Bonaventura<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze e Salute mentale, Università "Sapienza", Roma*

<sup>2</sup>*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS "Neuromed", Pozzilli*

Presentiamo il caso clinico di una paziente di 20 anni che nell'Aprile 2016 iniziava a presentare episodi di perdita di coscienza di verosimile natura critica. I controlli clinico-strumentali obiettivavano la presenza di una displasia fronto-temporale sinistra. In seguito alla diagnosi di epilessia focale sintomatica veniva pertanto introdotta terapia antiepilettica con levetiracetam 2000 mg/die con controllo solo parziale delle crisi epilettiche che continuavano a presentarsi a frequenza pluriannuale. Nel Marzo 2017 la paziente veniva ricoverata presso il nostro Dipartimento per la comparsa di movimenti ritmici subcontinui a carico della lingua, dell'emirima orale destra e del collo. L'osservazione clinica e le registrazioni video-EEG poligrafiche seriate confermavano la presenza di crisi subentranti ad esordio centro-temporale sinistro, clinicamente caratterizzate da mioclonie del distretto periorale destro e della lingua, associate a disartria e disfagia (tale da rendere necessaria alimentazione per via parenterale). Lo studio di neuroimaging confermava la presenza di una malformazione dello sviluppo corticale localizzata in sede fronto-insulare sinistra, invariata rispetto ai controlli precedenti. Nonostante l'impiego di svariati farmaci antiepilettici (per via infusione e per os), lo stato di male persisteva per oltre due mesi, configurando una Epilessia Parziale Continua. La paziente veniva pertanto sottoposta a trattamento chirurgico con exeresi della displasia e successiva completa risoluzione della sintomatologia clinica.

### *Bibliografia*

- 1. Focal Cortical Dysplasia Type IIa Manifesting as Epilepsia Partialis Continua for 50 Years. Ikeda KM, Aldosari MM, Mirsattari SM, AlGhefari H, Hammond RR. Can J Neurol Sci. 2017 Oct 2:1-3.*
- 2. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. Chassoux F, Landré E, Mellerio C, Turak B, Mann MW, Dumas-Duport C, Chiron C, Devaux B. Epilepsia. 2012 Feb;53(2):349-58.*



## *Polimicrogiria perisilviana destra: ruolo della SEEG nella definizione dell'area epilettogena*

*L. de Palma<sup>1</sup>, A. de Benedictis<sup>2</sup>, G. Carfi Pavia<sup>1</sup>, N. Pietrafusa<sup>1</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, D. Longo<sup>3</sup>, C. Rossi-Espagnet<sup>3</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, C.E. Marras<sup>2</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup>Unità di neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Riportiamo il caso di un ragazzo di 18 aa. Sviluppo psicomotorio nella norma, destrimane. Presenta una lieve emiparesi sinistra e un deficit intellettivo di grado lieve, con un QIT di 56.

Le crisi sono iniziate a 4 anni e da allora sono rimaste stereotipate.

Soggettivamente riferisce delle parestesie diffuse nettamente lateralizzate a livello dell'emisoma sinistro, a cui può seguire una rottura del contatto. Nel post-critico ipoestesia dell'arto superiore sinistro.

Oggettivamente presenta un blocco dell'azione in corso, orientamento di capo e occhi a destra, incostante perdita di tono dell'arto superiore sinistro, quindi se la crisi è di lieve intensità segue una ipotonia diffusa di qualche secondo. Gli episodi più intensi sono seguiti da un ipertono bialterale con incostanti clonie emisomiche sinistre. Le crisi sono generalmente brevi (20") ma avvengono in cluster. Gli EEG mostrano delle anomalie indipendenti centro parietali destre e temporali sinistre; tali anomalie sono continue in sonnolenza. Le crisi si associano a una attività rapida di basso voltaggio diffusa, di difficile lateralizzazione. La RM cerebrale ha mostrato una estesa polimicrogiria perisilviana destra mentre la PET-FDG una riduzione del metabolismo perilesionale. Si decideva pertanto di eseguire una SEEG bilaterale, prevalentemente perilesionale con elettrodi simmetrici controlaterali. Tale esame confermava l'estrema bilateralità della zona irritativa, mentre le crisi presentano una costante precessione a destra, in parziale sovrapposizione con la zona motoria. Al termine della registrazione abbiamo eseguito delle termocoagulazioni con una riduzione di più del 90% delle crisi. Discutiamo tale caso per valutare le possibili opzioni di chirurgia resettiva.



## *Ipotesi di patogenesi autoimmune in paziente con spasmi trattati chirurgicamente per displasia corticale*

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

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

Paziente di 20 anni, all'età di 2 mesi comparsa di spasmi epilettici. Gli EEG intercritici mostravano parossismi fronto-temporali con prevalenza destra. Discreta organizzazione del ritmo di fondo. Una TC cranio con mdc all'esordio negativa.

Gli spasmi poco responsivi alle politerapie con AEDs (Clobazam, Valproato di Sodio, Vigabatrin, ormone adrenocorticotropo, Lamotrigina, Acetazolamide, Zonisamide, Topiramato, Lacosamide, Levetiracetam, Carbamazepina, Felbamato, Rufinamide).

Nel primo anno ritardo dello sviluppo psicomotorio, cognitivo.

Nel sospetto di una malformazione corticale, eseguite nei primi 4 anni quattro RM encefalo delle quali solo l'ultima, eseguita extraregione, documenta una displasia corticale coerente con la focalità EEG prevalente.

Sottoposto a: lobectomia temporale destra e lesionectomia (5 aa), cortectomia temporale destra (11 aa), termocoagulazione sinapsi dell'area epilettogena (15 aa), impianto stimolatore vagale (16 aa).

EEG immo modificati e inefficacia sulle crisi (negli anni anche episodi di “drop attack” e “crisi temporali vegetative”). Miglioramento, post interventi, sul linguaggio espressivo e motricità.

Indagini genetiche: cariotipo, aCGH, GLUT1, TSC1 e TSC2 (tutti negativi); pannello encefalopatie precoci (in corso).

Studi sperimentali recenti su topi geneticamente mutati evidenziano che, infiammazioni esogene, possono scatenare reazioni autoimmuni cross – reagenti con il gene mTOR determinando la formazione di displasie corticali e spasmi farmaco resistenti.<sup>1,2,3</sup>

Sottoporremo il paziente a rachicentesi per la ricerca di autoanticorpi nell'ipotesi che il quadro clinico possa essere sotteso da un meccanismo immunomediato.

### *Bibliografia*

1. *Melissa L. Barker-Haliski, Wolfgang Loscher, H. Steve White, and Aristeia S. Galanopoulou, Neuroinflammation in epileptogenesis: Insights and translational perspectives from new models of epilepsy, Epilepsia, 58(Suppl. 3):39–47, 2017*
2. *Aristea S. Galanopoulou, Solomon L. Moshé, Pathogenesis and new candidate treatments for infantile spasms and early life epileptic encephalopathies: A view from preclinical studies, Neurobiology of Disease 79 (2015) 135–149*
3. *Annamaria Vezzani, Anti-inflammatory drugs in epilepsy: does it impact epileptogenesis?, Expert Opin. Drug Saf. (2015) 14(4)*

## *Lobectomy temporale in un caso di encefalite erpetica*

*V. Mariani<sup>1,2</sup>, V. Pelliccia<sup>1</sup>, M. Cossu<sup>1</sup>, V. Mantero<sup>3</sup>, A. Salmaggi<sup>3</sup>, L. Tassi<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", GOMT Niguarda, Milano*

*<sup>2</sup>Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico C. Mondino, Pavia*

*<sup>3</sup>U.O. Neurologia e Stroke Unit, ASST Lecco*

Riportiamo il caso di un paziente di 29 anni, affetto da epilessia del lobo temporale sinistro valutato per iter chirurgico. Le crisi erano esordite due anni prima con crisi focali in corso di lieve rialzo febbrile per cui il paziente era stato ricoverato. L'esame del liquor rilevava una debole positività alla PCR per genoma di HSV ed esame citochimico nella norma; la RM mostrava una lesione temporale mesiale sinistra, iperintensa. Gli EEG mostravano anomalie lente temporali sinistre. Veniva trattato con antivirali per 14 giorni con favorevole evoluzione. Alla RM persisteva lesione temporale sinistra e il paziente presentava crisi nonostante la terapia medica quindi veniva posta indicazione ed eseguita una lobectomia temporale antero-mesiale sinistra. Pochi giorni dopo la dimissione, il paziente presenta cefalea, iperpiressia, stato confusionale ed afasia per cui viene nuovamente ricoverato. L'esame del liquor, il quadro clinico e neuroradiologico confermano un'encefalite virale da HSV1. L'esame istologico documenta infiltrati linfocitari. Il paziente viene trattato con terapia antivirale ed antibiotica ad ampio spettro, il quadro neurologico e generale migliora durante la degenza. Il controllo dell'esame liquorale, circa 2 settimane dopo, documenta l'assenza di materiale genetico virale. Dopo 8 mesi di follow-up il paziente prosegue il trattamento antiepilettico ma è libero da crisi, il disturbo fasico è nettamente migliorato.

Descriviamo questo caso per i seguenti motivi:

- difficile inquadramento diagnostico
- rarità di casi di encefalite virale sottoposti ad intervento neurochirurgico, riportati in Letteratura
- discussione sulle indicazioni chirurgiche nei casi di encefalite ed eventuale necessità di profilassi antivirale in casi selezionati



*Epilessia temporale “laterale” familiare: un caso clinico con studio “prechirurgico”*

*E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, S. Bonfatti, CA. Tassinari, F. Marliani, R. Michelucci*

*IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna*

Riportiamo il caso di una donna di 40 aa con una storia di crisi esordite all'età di 16 anni caratterizzate da iniziale sensazione uditiva (“fischio”) e affettiva (“paura”) con saltuaria evoluzione in crisi tonico-cloniche. Le crisi, inizialmente rare, sono divenute nel tempo più frequenti, dimostrandosi refrattarie alla terapia farmacologica. Inoltre le crisi si sono modificate nel tempo per il tipo di aura (allucinazioni uditive complesse) e la preminente incapacità a parlare.

La madre della paziente presenta una epilessia esordita all'età di 16 aa con crisi tonico-cloniche precedute da aura uditiva.

La paziente ha effettuato ricovero per il monitoraggio prechirurgico dell'epilessia, che ha condotto alla registrazione di crisi focali ad esordio temporale sn (a semeiologia afasica e con aura uditiva) e alla evidenza di alterazione di segnale in sede temporale sn di verosimile origine displasica. La PET cerebrale ha mostrato area di ipometabolismo in sede temporale sinistra.

Lo studio genetico ha evidenziato mutazione eterozigote di Reelina *c.6631C>T (p.Arg2211Cys)* sia nel probando che nella madre.

Il caso documenta la possibile presenza di alterazioni strutturali cerebrali in presenza di una epilessia genetica farmaco-resistente causata da mutazione eterozigote di Reelina e sottolinea la eterogeneità genetica della Epilessia temporale laterale autosomica dominante.



## *Neurochirurgia dell'epilessia: quanto la chirurgia precoce modifica l'evoluzione catastrofica di gravi malformazioni cerebrali epilettogene?*

S. Uccella<sup>1</sup>, A. Consales<sup>2</sup>, T. Giacomini<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, M. Cataldi<sup>1</sup>, G. Morana<sup>3</sup>, D. Tortora<sup>3</sup>, P. Striano<sup>4</sup>, M.S. Vari<sup>4</sup>, L. Nobili<sup>5</sup>, M. Cossu<sup>5</sup>, F. Zara<sup>6</sup>, P. Nozza<sup>7</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto Giannina Gaslini, Università di Genova, Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Centro Epilessie Infantili, Genova

<sup>2</sup>Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Neurochirurgia, Genova

<sup>3</sup>Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Neuroradiologia, Genova

<sup>4</sup>Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Genova

<sup>5</sup>Centro Chirurgia Epilessia C.Munari, Ospedale Niguarda, Milano

<sup>6</sup>Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Laboratorio di Neurogenetica, Unità Operativa di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Genova

<sup>7</sup>Istituto Giannina Gaslini, Unità Operativa di Anatomia Patologica, Genova

Presentiamo il caso di un lattante con anamnesi familiare e prenatale muta che fin dai primi giorni di vita ha esordito con crisi focali per cui veniva iniziato PB c/o la sede di residenza con iniziale beneficio. A due mesi di vita comparsa di spasmi in flessione per cui avviava tp con VGB, senza risposta clinica. L'add-on con LEV non modificava il quadro. In conseguenza del peggioramento epilettologico e dell'assenza di evoluzione dello sviluppo psicomotorio veniva condotto alla nostra attenzione per una valutazione terapeutica. L'infusione di midazolam non modificava il quadro e l'ACTH veniva interrotto per comparsa di crisi ipertensive. All'EN mostrava aposturalità con ipertono distale, scarsa partecipazione ambientale, incostante aggancio visivo. La RM rivelava un quadro di malformazione cerebrale complessa emisferica destra. Si avvia pertanto un percorso precoce di valutazione prechirurgica e si pianificava un intervento combinato di resezione e deconnessione e dopo 1 mese (EC 4 mesi) il bambino veniva sottoposto a neurochirurgia dell'epilessia.

Presentiamo l'evoluzione a distanza di 8 mesi dall'intervento, sia dal punto di vista clinico epilettologico e psicomotorio che elettrofisiologico. Nei casi di evidente precoce farmacoresistenza l'approccio chirurgico tempestivo, laddove possibile, modifica l'outcome e permette uno stravolgimento dell'evoluzione catastrofica prevedibile in questi contesti.

### *Bibliografia*

1. Van Schooneveld MM, Braun KP, van Rijen PC, van Nieuwenhuizen O, Jennekens-Schinkel A. The spectrum of long-term cognitive and functional outcome after hemispherectomy in childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 May;20(3):376-84
2. Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A, Kaneko Y, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2013 Oct;29(1):30-5.
3. Ramantani G, Kadish NE, Brandt A, Strobl K, Stathi A, Wiegand G, Schubert-Bast S, Mayer H, Wagner K, Korinthenberg R, Stephani U, van Velthoven V, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Bast T. Seizure control and developmental trajectories after hemispherotomy for refractory epilepsy in childhood and adolescence. *Epilepsia.* 2013 Jun;54(6):1046-55



## *Encefalopatia epilettica in quadro malformativo cerebrale: possibile opzione chirurgica?*

*E. Cesaroni, S. Siliquini, S. Cappanera, S. Matricardi, C. Passamonti, L. Porfiri, G. Anibaldi, N. Zamponi*

*SOD Neuropsichiatria Infantile - Ospedali Riuniti - Ancona*

Presentiamo una paziente di 8 anni, con quadro malformativo cerebrale complesso, emiparesi destra, disabilità intellettiva ed epilessia farmaco-resistente. La RMN encefalo mostra emiatrofia cerebrale sinistra associata ad ipoplasia tronco cerebellare e del corpo calloso. L'EEG evidenzia punte-onda ad andamento subcontinuo in addormentamento e sonno emisferiche sn con importante diffusione controlaterale. Clinicamente nel corso degli anni si sono manifestate crisi notturne e diurne pluriquotidiane a semeiologia focale e con secondaria generalizzazione; venivano effettuati diversi tentativi farmacologici (VPA, LTG, LEV, CLB, ACTH, CLN, ETS, STM) con risultati parziali e transitori.

Attualmente vengono riferite crisi a tipo assenza prolungata, crisi atoniche e crisi tonico cloniche pluriquotidiane. Le crisi atoniche e di assenza atipica, registrate, si associano ad una attività critica ad origine fronto-centrale sinistra con secondaria generalizzazione. L'EEG intercritico evidenzia sequenze di punte-onda continue biemisferiche in veglia e sonno, a prevalenza fronto-centro-temporale sinistra. In recente ricovero è stata effettuata terapia medica con MPS ev (20 mg/kg/die, per 3 gg seguito da Prednisone per os) senza efficacia.

Alla luce del severo quadro clinico, della farmaco-resistenza e delle scarse risorse farmacologiche appare utile considerare l'opzione chirurgica.

Vengono segnalati in letteratura casi analoghi sottoposti a emisferotomia funzionale, resezione corticale multilobare e/o callosotomia con risultati variabili in relazione alla metodica usata e alla presenza di zone epilettogene multiple.

Nel nostro caso le crisi di assenza e di caduta potrebbero ridursi dopo callosotomia o emisferotomia. Qualora queste due modalità non risultino efficaci ipotizziamo un beneficio con DBS e/o VNS come possibili opzioni terapeutiche.

### *Bibliografia*

1. *Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. Neurosurgery 2009; 64: 328-37;*
2. *Peltola ME et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia, 2011; (3):602-609;*
3. *Jeong A. et al. Hemispherotomy in children with electrical status epilepticus of sleep. J Neurosurg Pediatr, 2017; Jan;19(1):56-62.*







**AULA MAGNA**

**11:00 – 13:00 Controversie in Epilettologia – età evolutiva**

Coordinatori: *L. Fusco (Roma), T. Granata (Milano)*

*Epilessie ed encefalopatie: una sfida continua*

11:00

**Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti maligne (EIMFS) da mutazione KCNT1: quanto cura la chinidina?**

*R. Dilena, A. Giacobbe, M.A. Galli, C. Gandini, S. Guez, M. Fumagalli, L. Tadini, S. Salera, D. Cattaneo, B. Dalla Bernardina, E. Gennaro, P. Striano, M. Tagliatela (Milano, Verona, Genova, Napoli)*

11:15

**Drop attacks in paziente con variante patogenica rara del gene MECP2 (P.Arg309Trp): caratterizzazione elettroclinica**

*S. Bugin, E. Bettella, S. Sartori, I. Toldo, A. Murgia, M. Vecchi, C. Boniver (Padova, Vicenza)*

11:30

**“Self-induced seizures” in un caso di encefalopatia congenita con epilessia farmacoresistente a eziologia non definita**

*R. Solazzi, F. Ragona, A. Tozzo, S. Franceschetti, L. Canafoglia, N. Nardocci, T. Granata (Verona, Milano)*

*Crisi, sonno, disturbi del movimento ... chi ci capisce è bravo!*

11:45

**Episodi parossistici nel sonno: epilessia, disturbi dell'arousal o entrambi?**

*D. Chiarello, V. Di Pisa, S. Ubertiello, S. Bonetti, E. Franzoni, A. Parmeggiani (Bologna)*

12:00

**Crisi ipermotorie in sonno: cosa accade prima?**

*C. Zanus, P. Costa, M. Carrozzini (Trieste)*

12:15

**Epilessia o Disturbo del Movimento? Un caso aperto**

*M.E. Santarone, F. Vigeveno, L. Fusco (Roma)*

*Strano da capire o difficile da trattare*

12:30

**Inquadramento diagnostico in un caso di Epilessia Assenza dell'Infanzia con caratteristiche inusuali**

*L. Silvestri, C. Loiacono, P. Diana, L. Vetri, M. Micale, S. Cuffaro, S. Mangano, R. Nardello (Palermo)*

12:45

**Stato di male focale in bambino con quadro clinico e neuro radiologico complesso (Sturge-Weber / Klippel-Trenaunay syndrome)**

*S. Olivotto, E. Alfei, V. Baraldini, G. Izzo, S. Masnada, M. Mastrangelo, C. Parazzini, G. Raimondi, L. Spaccini, P. Veggiotti (Milano)*

13:00 – 14:00

Pausa pranzo



## ***Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti maligne (EIMFS) da mutazione KCNT1: quanto cura la chinidina?***

R. Dilena<sup>1</sup>, A. Giacobbe<sup>2</sup>, M.A. Galli<sup>3</sup>, C. Gandini<sup>4</sup>, S. Guez<sup>5</sup>, M. Fumagalli<sup>6</sup>, L. Tadini<sup>1</sup>, S. Salera<sup>5</sup>, D. Cattaneo<sup>7</sup>, B. Dalla Bernardina<sup>8</sup>, E. Gennaro<sup>9</sup>, P. Striano<sup>10</sup>, M. Tagliatela<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Epilettologia e Neurofisiopatologia Neonatale e Pediatrica

<sup>2</sup>Unità di Neuropsichiatria Infantile

<sup>3</sup>Servizio di Cardiologia Pediatrica UOC Malattie Cardiovascolari

<sup>4</sup>Rianimazione Pediatrica

<sup>5</sup>Pediatria Alta Intensità

<sup>6</sup>UOC di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

<sup>7</sup>Farmacologia Clinica ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

<sup>8</sup>Università di Verona

<sup>9</sup>Laboratorio di Genetica, E.O. Ospedali Galliera, Genova

<sup>10</sup>Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari, Istituto Gaslini, Università di Genova

<sup>11</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli Federico II

L'EIMFS da mutazioni KCNT1 (50 % dei casi EIFMS) è una forma devastante non responsiva ai farmaci convenzionali. Recentemente in base a studi sperimentali sulla modulazione dei canali mutati con la chinidina, tale farmaco è stato usato, con efficacia variabile. Presentiamo un caso con esordio neonatale di apnee e crisi focali, inizialmente responsivo a fenobarbitale, virato poi a fenotipo con crisi migranti, con riscontro della mutazione KCNT1 de novo gain of function p.Arg950Gln(c.2849>A). Dopo incremento delle crisi e scarsa efficacia di fenobarbitale/piridossina/carbamazepina/levetiracetam/valproato, veniva trattato dall'età di quasi 4 mesi con chinidina con efficacia parziale. L'aumento dell'intervallo QT, classica complicanza, ha ostacolato l'uso di dosi più elevate, per cui tentata associazione con topiramato/dieta chetogenica/bromuro/clonazepam. Veniva osservata riduzione delle crisi con livelli ematici di chinidina vicini a 2 mg/L e comparsa di crisi ad altissima frequenza in associazione a riduzioni di chinidina effettuate per aumenti del QT (500 ms). Nell'ipotesi che livelli ematici elevati del levetiracetam potessero essere concausa nell'aumento del QT, questo farmaco veniva ridotto e poi la chinidina riaumentata sino alla dose attuale di 45 mg/kg/die (livello ematico 1,6 mg/L) con riduzione delle crisi, ma non ancora definibile l'effetto sullo sviluppo psicomotorio.

Data la rarità ed estrema gravità della condizione, l'assenza di altre terapie efficaci, i rischi della chinidina, proponiamo la condivisione di un protocollo terapeutico di trattamento con chinidina e l'avvio di uno studio multicentrico in ambito LICE di raccolta casi per correlazioni genotipo-fenotipo, definizione del grado di efficacia, del rapporto rischio/beneficio della chinidina e il suo impatto sull'outcome.

### **Bibliografia**

1. Bearden D, et al. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014 Sep;76(3):457-61
2. Mikati MA, et al. Quinidine in the treatment of KCNT1-positive epilepsies. *Ann Neurol.* 2015 Dec;78(6):995-9.
3. Fukuoka M, et al. Quinidine therapy for West syndrome with KCNT2 mutation: A case report. *Brain Dev.* 2017 Jan;39(1):80-83.
4. Rizzo F, et al. Characterization of two de novo KCNT1 mutations in children with malignant migrating partial seizures in infancy. *Mol Cell Neurosci.* 2016 Apr;72:54-63.



***Drop attacks in paziente con variante patogenica rara del gene MECP2 (P.Arg309Trp): caratterizzazione elettroclinica***

*S. Bugin<sup>1-3</sup>, E. Bettella<sup>2</sup>, S. Sartori<sup>1</sup>, I. Toldo<sup>1</sup>, A. Murgia<sup>2</sup>, M. Vecchi<sup>1</sup>, C. Boniver<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova*

*<sup>2</sup>Laboratorio specialistico per la diagnostica avanzata dei disturbi del neurosviluppo, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda ospedaliera di Padova*

*<sup>3</sup>Pediatria, Ospedale San Bortolo, Vicenza*

Rita giunge alla nostra attenzione all'età di 9 anni per cadute improvvise del capo presenti da circa un mese. Anamnesi familiare positiva per epilessia. Parto e perinatalità regolari. Dai 7 mesi macrocefalia progressiva (dal 50 al 90°ile) e ritardo psicomotorio. EEG in veglia e RMN cerebrale negativi (2011). CGH array negativo (2014). Diagnosi di disabilità intellettiva e disturbo dell'attenzione di grado moderato con presa in carico riabilitativa. Da settembre 2016 episodi pluriquotidiani di cadute del capo, rapide ed improvvise, talora con caduta a terra traumatiche All'EEG: attività theta frammista, in particolare nelle regioni centrali; anomalie epilettiformi diffuse, a maggior espressione frontale; crisi mioclono-atoniche e assenze atipiche registrate. Non crisi toniche nell'evoluzione. Tentati numerosi tentativi terapeutici (LEV, VPA, ETS, CLB, NTZ, TPR, LTG, cortisone ad alte dosi, dieta chetogenica) con beneficio scarso o transitorio. Tra gli accertamenti eseguiti, l'analisi molecolare NGS di pannello multigenico per epilessia precoce ha messo in evidenza mutazione patogenetica de novo del gene MECP2 (c.925C> T, p.Arg309Trp).

***Bibliografia***

- 1. Pediatr Neurol. 2013 Aug;49(2):124-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.037. Atypical features in MECP2 P152R-associated Rett syndrome. Sheen V1, Valencia IM, Torres AR.*
- 2. Pediatr Neurol. 2013 May;48(5):337-45. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.001. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. Dolce A1, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH.*



## *“Self-induced seizures” in un caso di encefalopatia congenita con epilessia farmacoresistente a eziologia non definita*

R. Solazzi<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>2</sup>, A. Tozzo<sup>2</sup>, S. Franceschetti<sup>2</sup>, L. Canafoglia<sup>2</sup>, N. Nardocci<sup>2</sup>, T Granata<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Presentiamo il caso di un bambino di 5 anni, secondogenito di genitori non consanguinei, con familiarità negativa per patologie d'interesse, nato da gravidanza normodecorsa e parto eutocico a termine.

Evidente fin dai primi mesi di vita ritardo psicomotorio con successiva evoluzione in grave compromissione cognitiva, assenza di linguaggio e microcefalia secondaria. La RM e gli accertamenti in ambito sia metabolico, sia genetico (tra cui analisi NGS per Epilessie), sono risultati non significativi.

La storia epilettologica inizia a 9 mesi con crisi tipo “spasmo”, cui si sono associate crisi toniche in sonno. I tracciati EEG mostrano anomalie epilettiche multifocali prevalenti sulle regioni temporo-parieto-occipitali dei due emisferi, con marcata tendenza alla diffusione e all'attivazione in sonno. Sono state documentate sia manifestazioni toniche caratterizzate da attività rapida diffusa, sia episodi correlati ad ampia deflessione lenta seguita da attività rapida, talora a semeiologia più frusta, talora correlati a brusca caduta in avanti del capo e del tronco. Le crisi mantengono attualmente frequenza pluriquotidiana. Dalla età di 3 anni è comparso un complesso disordine del movimento caratterizzato da coreo-atetosi e dalla presenza di manifestazioni parossistiche caratterizzate da ripetuta estensione o flessione laterale del capo, che spesso precedono le crisi.

La discussione del caso sarà focalizzata, oltre che sull'orientamento diagnostico, sulla diagnosi differenziale di queste ultime manifestazioni, in particolare considerando l'ipotesi di un meccanismo di autoinduzione delle crisi<sup>1</sup>.

### *Bibliografia:*

1. Guerrini R, Genton P, Dravet C, Viallat D, Bureau M, Horton EJ, Roger J. Compulsive Somato sensory Self-Stimulation Inducing Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 33(3):509-516, 1992.



## *Episodi parossistici nel sonno: epilessia, disturbi dell'arousal o entrambi?*

*D. Chiarello<sup>1,3</sup>, V. Di Pisa<sup>1,2</sup>, S. Ubertiello<sup>1</sup>, S. Bonetti<sup>1</sup>, E. Franzoni<sup>1,2</sup>, A. Parmeggiani<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna*

*<sup>2</sup>UO Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*

Paziente di 12 anni, mancina. Nata a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa. Disabilità intellettiva di grado moderato. Primo episodio critico all'età di 9 mesi in apiressia nel sonno caratterizzato da suoni gutturali, respiro stertoroso, automatismi di deglutizione, deviazione dello sguardo a sinistra e clonie ai quattro arti. Successivamente comparsa di episodi in veglia, espressione spaventata e perdita di tono a carico degli AAIL, ed in sonno, risveglio improvviso, ipostenia della muscolatura facciale inferiore, sospiro e tendenza a chiudere le mani a pugno. Inserita terapia ed intrapresi accertamenti genetici (in corso pannello NGS epilessia) e di imaging (polo temporale sinistro ipoplasico con ispessimento corticale ed iperintensità in FLAIR del giro fusiforme). Escluso trattamento chirurgico dell'epilessia per crisi a partenza multifocale. Da circa due anni persistenza dei soli episodi notturni a frequenza plurisettimanale. Un recente monitoraggio VEEG mostra numerosi episodi clinicamente polimorfi (risveglio, espressione spaventata, estensione e/o abduzione AS destro/sinistro/entrambi) cui corrisponde elettricamente presenza di punte in regione temporale media sinistra, incostanti, che precedono attività theta a sinistra a cui segue un appiattimento diffuso del tracciato con attività rapida sovraimposta, seguita da ritmo theta-delta prevalente sulle regioni fronto-temporali bilaterali. In intercritico presenza di anomalie focali temporali sinistre e frontali destre. L'assenza di una clinica stereotipata, sebbene di breve durata e caratterizzata da brusco esordio e posture ipertonico/distoniche, in presenza di un pattern elettroencefalografico usuale e ritmico, ma privo di una chiara evoluzione, rende la diagnosi differenziale tra disturbo dell'arousal del sonno NREM e crisi epilettiche di difficile interpretazione (1).

### *Bibliografia*

- 1. Foldvary-Schaefer N1, Alsheikhtaha Z. Complex nocturnal behaviors: nocturnal seizures and parasomnias. Continuum (Minneapolis). 2013 Feb;19(1 Sleep Disorders):104-31*

## *Crisi ipermotorie in sonno: cosa accade prima?*

*C. Zanus, P. Costa, M. Carrozzì*

*S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste*

Portiamo all'attenzione il caso di un bambino di 10 anni, inviatoci dal pediatra ORL: il bambino eseguiva accertamenti per sospette apnee notturne, in diagnosi differenziale con reflusso gastroesofageo, in episodi presenti da circa 2 anni, pluriquotidiani, ingravescenti, prevalentemente notturni. La videoEEG ha documentato crisi, rare in veglia, molto frequenti in sonno, dall'addormentamento fino alle ultime ore della notte. Si osservava un'interruzione dell'attività in corso, con contatto con l'ambiente inizialmente conservato, seguita da un'espressione di disgusto, scialorrea, movimenti di deglutizione o conati, talvolta rumori come di soffocamento, tachicardia; contemporaneamente si osservavano una postura distonica all'arto superiore di destra e movimenti all'arto superiore di sinistra che in sonno progredivano in un comportamento francamente ipermotorio con rotazione del corpo verso sinistra. L'EEG concomitante agli episodi evidenziava modificazioni tardive rispetto all'esordio, di difficile interpretazione ai fini di una localizzazione della scarica e di scarso supporto per lo studio neuroradiologico. L'inizio di una terapia antiepilettica con carbamazepina ha controllato gli episodi in veglia e drasticamente ridotto quelli in sonno, eliminando quasi completamente la componente ipermotoria.

Si discute l'inquadramento diagnostico sindromico dell'epilessia che abbiamo classificato nell'ambito della "sleep-related hypermotor epilepsy" per frequenza e andamento temporale. La sintomatologia d'esordio pone dei quesiti ai fini di una localizzazione della scarica e quindi dell'orientamento delle indagini diagnostiche, genetiche e neuroradiologiche.

Ai fini della programmazione di ulteriori indagini ci pare di fondamentale importanza una corretta interpretazione sul piano clinico (semeiologia delle crisi, valutazione neuropsicologica) per lo scarso valore localizzatorio dell'EEG (assenza di anomalie intercritiche, tardiva modificazione critica del tracciato).

### *Bibliografia*

1. *From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. Tinuper P, Bisulli F. Seizure 2017 Jan;44:87-92.*
2. *Neural network underlying ictal pouting ("chapeau de gendarme") in frontal lobe epilepsy. Souirti Z et al. Epilepsy & Behavior 37 (2014) 249-257*
3. *Neural networks underlying hyperkinetic seizures of "temporal lobe" origin. Vaugier L et al. Epilepsy Res. 2009 Oct;86(2-3):200-8*



## *Epilessia o Disturbo del Movimento? Un caso aperto*

*M.E. Santarone<sup>1,2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, L. Fusco<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>U.O. Neurologia Infantile, O.P.B.G., Roma*

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

Presentiamo il caso di un paziente di 7 anni, con normale sviluppo psicomotorio, giunto alla nostra osservazione all'età di 6 anni per comparsa di episodi parossistici di tipo mioclono-distonico, seguiti da arresto psicomotorio, che, dall'esordio all'età di cinque anni, si presentano in cluster di durata di alcuni giorni, seguiti da periodi di benessere di alcuni mesi. Durante il primo ricovero viene effettuata una monitoraggio video-EEG prolungata che mostra una buona organizzazione e differenziazione dell'attività cerebrale in veglia e in sonno, assenza di anomalie epilettiformi intercritiche e registrazione di episodi di mioclono dell'arto superiore di sinistra, a carico dei muscoli bicipite e tricipite, che non appare correlato ad un potenziale corticale. Dopo sette mesi il paziente torna a ricovero per ricomparsa degli episodi già osservati. Alla nuova monitoraggio videoEEG, il movimento di tipo mioclonico (non superiore ai 100 ms) appare improvviso e stereotipato, caratterizzato da abduzione in flessione dorsale dell'arto superiore di sinistra e, dal punto di vista poligrafico, appare coinvolgere prevalentemente i muscoli tricipite e bicipite, sempre in assenza di modificazioni della traccia EEG. Data la risoluzione spontanea del cluster si decide di adottare una strategia di attesa e non iniziare una terapia farmacologica. Dopo 12 mesi, comparsa di un nuovo cluster, in cui, in associazione agli episodi già noti, il paziente ne presenta di nuovi, che vengono registrati durante il nuovo ricovero e appaiono caratterizzati da improvvisi movimenti di pedalamento seguiti da breve arresto psicomotorio. Effettuata RM encefalo, normale, e attualmente in corso pannello NGS per disturbi del movimento.

## *Inquadramento diagnostico in un caso di Epilessia Assenza dell'Infanzia con caratteristiche inusuali*

L. Silvestri<sup>1</sup>, C. Loiacono<sup>1</sup>, P. Diana<sup>1</sup>, L. Vetri<sup>1</sup>, M. Micale<sup>1</sup>, S. Cuffaro<sup>1</sup>, S. Mangano<sup>2</sup>, R. Nardello<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo

Un bambino di 10 anni giunge alla nostra osservazione per presunti TIC facciali di cui non ha coscienza, insorti da cinque anni, periodicamente associati ad alterazione della coscienza, ptosi palpebrale, lentezza esecutiva, di durata >1h e occasionale perdita del controllo sfinterico. EON negativo, eccetto che per mioclonie palpebrali. Familiarità per epilessia mioclonica giovanile. La clinica appare suggestiva di epilessia, pertanto si esegue EEG che in veglia presenta attività "alpha-like" subcontinua sulle regioni anteriori, non reagente all'apertura oculare; la presenza di scariche di P-O generalizzate a 3 Hz, di durata 1-3 secondi, che aumentano di frequenza all'HP con correlato clinico di ~1 secondo di: perdita di contatto, mioclonie periorali e palpebrali; mancata attivazione alla SLI. Introduciamo Etosuccimide<sup>1</sup> fino a 30mg/kg con risposta parziale, pertanto introduciamo Valproato<sup>1</sup> in add-on fino a 30 mg/kg, con persistenza delle mioclonie, ma coscienza preservata e comparsa di PP-O all'EEG. Dato il risultato clinico parziale, dismettiamo l'Etosuccimide introducendo Levetiracetam<sup>1</sup> in add-on con completa risoluzione clinico-elettroencefalografica. Nonostante il caso appaia evocativo di Epilessia Assenza dell'Infanzia, presenta alcuni elementi confondenti: attività di fondo di difficile interpretazione, clinica brevissima, alterazione della coscienza impercettibile evidenziabile in HP con sospensione della respirazione, correlato EEG <4 secondi, parziale risposta al trattamento di prima scelta, comparsa di PP-O e mioclonie palpebrali con coscienza preservata, alcuni dei quali evocherebbero piuttosto "Eyelid Myoclonia with Absences" o "Phantom Absences", tuttavia escluse per incompatibilità con i criteri diagnostici<sup>2,3</sup>. Concludendo, alcune forme di epilessia idiopatica generalizzata potrebbero non essere collocabili nelle categorie nosografiche esistenti attualmente o rappresentarne una variante?

### *Bibliografia*

1. <http://www.sinpia.eu/lineeguida>
2. <https://www.epilepsydiagnosis.org/>
3. Rubboli G et al, Idiopathic generalized epilepsy (IGE) syndromes in development: IGE with absences of early childhood, IGE with phantom absences, and perioral myoclonia with absences, *Epilepsia*, 50(Suppl. 5): 24-28, 2009 doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02116.x





## *Stato di male focale in bambino con quadro clinico e neuroradiologico complesso (Sturge-Weber / Klippel-Trenaunay syndrome)*

S. Olivotto<sup>1</sup>, E. Alfei<sup>1</sup>, V. Baraldini<sup>2</sup>, G. Izzo<sup>3</sup>, S. Masnada<sup>1,4</sup>, M. Mastrangelo<sup>1</sup>, C. Parazzini<sup>3</sup>, G. Raimondi<sup>5</sup>, L. Spaccini<sup>6</sup>, P. Veggiotti<sup>4,7</sup>

<sup>1</sup>UOC Neurologia Pediatrica-ASST Fatebenefratelli-Sacco-PO Buzzi, Milano

<sup>2</sup>Centro Angiomi e Malformazioni Vascolari-UOC Chirurgia Pediatrica-ASST Fatebenefratelli-Sacco-PO Buzzi, Milano

<sup>3</sup>UOC Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica-ASST Fatebenefratelli-Sacco-PO Buzzi, Milano

<sup>4</sup>Università degli Studi di Pavia-Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento

<sup>5</sup>UO Anestesia, Terapia Intensiva e Cure Palliative Pediatriche-ASST Fatebenefratelli-Sacco-PO Buzzi, Milano

<sup>6</sup>Genetica Medica-UOC Ostetricia e Ginecologia-ASST Fatebenefratelli-Sacco-PO Buzzi, Milano

<sup>7</sup>Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche L. Sacco-Università di Milano

La Sindrome di Sturge-Weber e la Sindrome di Klippel-Trenaunay sono due rare sindromi vascolari congenite; la prima è caratterizzata dalla presenza una malformazione capillare a localizzazione cutanea facciale e leptomeningea condizionante spesso un'epilessia associata a glaucoma oculare. La seconda è caratterizzata dalla seguente triade diagnostica: malformazione cutanea capillare, anomalie del circolo venoso superficiale/profondo, ipertrofia scheletrica e/o dei tessuti molli ad interessamento di un arto inferiore.

Descriviamo il caso di un paziente di 6 mesi che presenta una complessa sindrome neurocutanea caratterizzata dalla presenza di un angioma diffuso al volto, al tronco e agli arti, associato a ipertrofia degli arti di destra.

Giunge alla nostra osservazione per l'esordio di crisi focali (clonie della palpebra e dell'arto superiore sinistro, deviazione e clonie della rima orale a sinistra), seguite da risparmio dell'arto superiore sinistro e iporesponsività, inizialmente resistenti al trattamento, poi controllate tramite biterapia.

La RM encefalo ha evidenziato reperti compatibili con sindrome di Sturge-Weber (ipertrofia e angiomasosi leptomeningea destra associata a sofferenza cronica su base ischemica). Controlli successivi hanno mostrato una progressione dell'atrofia associata ad alterazioni di segnale più recenti.

Si discuterà delle valutazioni cliniche e strumentali eseguite, che hanno confermato che il paziente soddisfa i criteri diagnostici per entrambe le sindromi. La sovrapposizione fra le due, seppur rara, è descritta. Esami genetici sono attualmente in corso. La complessità fenotipica di tali patologie e il loro overlap in alcuni soggetti evidenzia i limiti nosologici e apre il dibattito verso un meccanismo angiogenetico comune.

### *Bibliografia*

1. Vahidnezhad H. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol.* 2016
2. Sakaguchi Y. Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect. *Am J Med Genet A.* 2017
3. Lo W. Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement. *Dev Med Child Neurol.* 2012



**AULA MAGNA**

**14:00 – 17:30**

**Controversie in Epilettologia – età adulta**

Coordinatori: *U. Aguglia (Catanzaro), P. Tinuper (Bologna)*

Stato epilettico

14:00 **Stato epilettico post-anossico super-refrattario: eccellente outcome neurologico e epilettologico con poli-terapia anti-glutammatergica**  
*S. Beretta, G. Bogliun, J.C. DiFrancesco, G. Padovano, M. Colombo, A. Stabile, G. Barbella, R. Acampora, C. Ferrarese (Milano)*

14:15 **NORSE: nuovi aspetti di Risonanza Magnetica di un caso clinico**  
*G. Mainieri, L. Giuliano, D. Fatuzzo, V. Sofia (Catania)*

14:30 **“An american history”: un caso irrisolto di stato di male epilettico**  
*L. Mirandola, G. Monti, G. Giovannini, S. Meletti (Modena)*

14:45 **Rash cutaneo e stato di male epilettico febbrile de novo come presentazione di una epilessia farmaco-resistente nell'adulto**  
*J. Lanzone, L. Ricci, M. Tombini, G. Assenza (Roma)*

Autoimmunità e infiammazione

15:00 **Recidiva di un caso di encefalite da anticorpi anti-LGI1. Crisi distoniche o spasmi epilettici facio-brachiali?**  
*T. Martino, A. Lalla, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia)*

15:15 **Descrizione di un caso con encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1: possibile meccanismo immuno-mediato indotto da infezione da virus Zika?**  
*Y. Bartolini, C. Mutti, G. Bernabè, L. Zinno, E. Sasso, I. Florindo (Parma)*

15:30 **Epilessia e altre manifestazioni neurologiche associate ad anticorpi anti-GAD: un caso a fenomenologia discutibile**  
*E. Tartara, M. Gastaldi, D. Franciotta, P. Vitali, E. Alfonsi, A. Del Sole, C.A. Galimberti (Pavia, Milano)*

15:45 **Encefalopatia su verosimile base infiammatoria, geneticamente determinata, di incerto inquadramento etiologico**  
*C. Pastori, I. Pappalardo, G. Didato, A. Stabile, A. Erbetta, G. Marucci, C. Lamperti, F. Deleo, E. Ferrara, A. Dominese, M. de Curtis, S. Mazzoli, F. Villani (Milano, Monza, Ferrara)*

16:00 **Epilessia farmaco-resistente sintomatica di lesione uniemisferica che risponde all'immunoterapia**  
*M. Nosadini, C. Boniver, I. Toldo, A. Danieli, M. Vecchi, S. Sartori (Padova, Conegliano)*

Miscellanea

16:15 **Epilessia generalizzata idiopatica in paziente sottoposta ad emisferotomia funzionale destra?**  
*V. Pelliccia, V. Mariani, F. Gozzo, R. Mai, M. Cossu, L. Tassi (Milano)*

16:30 **Un caso di epilessia temporale farmaco-resistente associata a emisindrome piramidale/discinetica progressiva e lesioni cerebrali multiple “evolutive”**  
*A. D'Aniello, S. Casciato, A. Mascia, R. Morace, A. Nozzolillo, P.P. Quarato, M. De Risi, L.G. Grammaldo, S. Striano, V. Esposito, G. Di Gennaro (Pozzilli, Napoli)*

16:45 **Un caso di strabismo epilettico ic tale**  
*F. Brigo, G. Ragnedda, V. Tavernelli, R. Nardone (Merano, Verona, Salisburgo)*



## **Legg Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia**

- 17:00                    **Pattern EEG inabituale alla chiusura degli occhi associato a tremore mioclonico: un caso di difficile inquadramento diagnostico**  
*L. Licchetta, F. Bisulli, L. Ferri, F. Provini, G. Loddo, B. Mostacci, P. Tinuper (Bologna)*
- 17:15                    **Un caso di Epileptic Headache**  
*C. Reale, M. Autunno, A. Magaudda (Messina)*
- 17:30 – 19:00      Discussione generale**
- 19:00 – 19:15      Verifica dell'apprendimento con test ECM**

## *Stato epilettico post-anossico super-refrattario: eccellente outcome neurologico e epilettologico con poli-terapia anti-glutammatergica*

*S. Beretta, G. Bogliun, J.C. DiFrancesco, G. Padovano, M. Colombo, A. Stabile, G. Barbella, R. Acampora, C. Ferrarese*

*Centro Epilessia, Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Università di Milano Bicocca, Milano*

Lo stato epilettico post-anossico super-refrattario è solitamente considerato un fattore prognostico altamente sfavorevole e tale da far considerare una riduzione dell'intensità delle cure e del supporto rianimatorio<sup>1</sup>. Tuttavia sono stati descritti rari casi con outcome neurologico favorevole, pur dopo un prolungato stato epilettico refrattario, in presenza di altri indicatori prognostici favorevoli<sup>2</sup>.

Presentiamo il caso di M.L. una donna di 25 anni con arresto cardiaco intra-ospedaliero causato da un'embolia polmonare massiva associata alla pillola estroprogestinica. La paziente viene rianimata fino ad una ripresa del circolo spontaneo, effettua l'ipotermia terapeutica per 24 ore, ma alla sospensione della sedazione rimane in coma. Il monitoraggio EEG continuo, posizionato nella fase di riscaldamento post-ipotermia, mostra uno stato epilettico generalizzato non convulsivo, non periodico, con incostante reattività alla stimolazione, che si mostra super-refrattario a tutti i farmaci antiepilettici (5) e anestetici (3) praticati per 9 giorni. I segni prognostici risultano favorevoli, con la presenza dei riflessi fotomotore e corneale, la presenza bilaterale delle risposte corticali N20 alla stimolazione del nervo mediano, una lieve alterazione di segnale alla RMN encefalo limitata ai gangli della base, un livello di NSE medio-basso. Pertanto viene iniziata una politerapia anti-glutammatergica in 9° giornata dalla diagnosi di stato epilettico, associando Ketamina ev (anti-recettore NMDA; 3 mg/kg bolo + 3 mg/kg/ora infusione) + carico orale di Perampanel (anti-recettore AMPA; 12 mg), che porta alla risoluzione sia elettrica che clinica dello stato epilettico entro 72 ore dalla somministrazione. La paziente riprende gradualmente coscienza e contatto con l'ambiente, viene estubata, inviata in riabilitazione e ottiene un eccellente outcome neurologico, cognitivo e EEG.

A 12 mesi dall'arresto cardiaco la paziente è tornata al lavoro, a 24 mesi non assume più una terapia antiepilettica, non ha avuto recidive di crisi e ha avuto una gravidanza senza complicazioni.

### *Bibliografia*

- 1. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ et al. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. Resuscitation 2016;109:121-126.*
- 2. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. Neurology 2009;72:744-749.*



## *NORSE: nuovi aspetti di Risonanza Magnetica di un caso clinico*

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

*Dipartimento “G.F. Ingrassia”, Università di Catania, Catania*

New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) è una condizione caratterizzata dall'insorgenza di stato di male epilettico refrattario alla terapia in adulti senza precedente storia di epilessia. L'eziologia non è chiara, anche se generalmente lo stato di male segue un episodio febbrile. La prognosi è sfavorevole per la durata dello stato e la lunga permanenza in terapia intensiva. La risonanza magnetica (RM) non presenta caratteristiche peculiari ma unicamente alterazioni dovute allo stato di male come l'iperintensità bilaterale degli ippocampi nelle sequenze a Tr lungo.

Un ragazzo di 29 anni, una settimana dopo un episodio febbrile, ha presentato uno stato di male epilettico refrattario. Ha presentato crisi focali a manifestazione motoria polimorfa con secondaria generalizzazione, caratterizzate elettroencefalograficamente da scariche a partenza dalle regioni temporali bilaterali in maniera indipendente, con rapida secondaria generalizzazione. E' stato trattato con una combinazione di farmaci antiepilettici, sedazione profonda ed immunoterapia con risoluzione della condizione clinica circa 20 giorni dopo l'esordio, con residui deficit mnemonici ed esecutivi. Una prima RM, eseguita circa 24 ore dopo la prima crisi, ha evidenziato una lesione iperintensa nelle sequenze a Tr lungo e con restrizione del segnale in diffusione nello splenio del corpo calloso. Il controllo neuro-radiologico, 40 giorni dopo l'esordio, ha mostrato scomparsa dell'alterazione nel corpo calloso e la presenza di iperintensità bilaterale ippocampale. È stata condotta un'approfondita ricerca eziologica che non ha mostrato risultati.

Descriviamo questo caso per le caratteristiche neuroradiologiche presentate e la loro evoluzione temporale, finora mai associate ad altri casi di NORSE.

### *Bibliografia*

1. *Van Lierde I, Van Paesschen W, Dupont P, Maes A, Sciot R. De novo cryptogenic refractory multifocal febrile status epilepticus in the young adult: a review of six cases. Acta Neurol Belg 2003;103:88-94*
2. *Nicolas Gaspard, Brandon P. Foreman, Vincent Alvarez, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. Neurology. 2015 Nov 3;85(18):1604-13*



*“An american history”: un caso irrisolto di stato di male epilettico*

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

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

Presentiamo la storia clinica di un paziente americano di 59 anni, destrimane, che è giunto alla nostra attenzione per l'insorgenza di uno stato epilettico focale motorio. Due anni prima aveva iniziato a presentare una sintomatologia caratterizzata da instabilità nella marcia e lievi deficit mnemonici. Gli accertamenti effettuati negli USA avevano evidenziato un quadro neuroradiologico di idrocefalo e di voluminosa cisti aracnoidea frontale sinistra. Il paziente veniva sottoposto a intervento neurochirurgico di terzoventricolostomia con solo parziale beneficio clinico. Qualche mese dopo ha presentato la prima crisi epilettica ed è stata impostata terapia con Levetiracetam. Ad ottobre 2017 viene ricoverato in urgenza per la comparsa di crisi focali motorie subentranti ed afasia globale, non responsive a 1° (diazepam ev) e 2° linea terapeutica (Levetiracetam ev). Gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato multiple alterazioni, non solo cerebrali ma coinvolgenti anche altri organi, quali i linfonodi mediastinici e inguinali, i polmoni e lo spazio retroperitoneale.

Le ipotesi diagnostiche comprendono una malattia sistemica granulomatosa, quale ad esempio una granulomatosi con poliangite, o una patologia neoplastica tipo linfoma. Entrambe sono patologie sistemiche che raramente possono esordire con manifestazioni neurologiche<sup>1,2</sup>. Si discute il work-up diagnostico, con particolare attenzione ai dati neurofisiologici del monitoraggio video-EEG e ai dati di RM encefalo. Si porta inoltre in discussione la scelta terapeutica, sia sintomatica che eziologica.

*Bibliografia*

1. De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, et al. Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical\_radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology* 2015;54:424\_432
2. Baumann TP, Hurwitz N, et al. Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol.* 2000 Mar;57(3):374-7.



*Rash cutaneo e stato di male epilettico febbrile de novo come presentazione di una epilessia farmacoresistente nell'adulto*

*J. Lanzone, L. Ricci, M. Tombini, G. Assenza*

*Università Campus Biomedico di Roma*

Nel Dicembre 2016 il paziente M.S., 35aa, presentava episodio febbrile e rash cutaneo al collo e al petto, trattato con cortisone e claritromicina. Dopo due giorni di apiressia il paziente veniva ritrovato in stato confusionale con trauma contusivo facciale, poco dopo seguiva perdita di coscienza con respiro stertoroso. All'arrivo in pronto soccorso presentava crisi subentranti, l'EEG mostrava anomalie lente frontali bilaterali. Inizialmente lo stato epilettico sembrava controllato da Diazepam, ma poche ore dopo presentava crisi TCG subentranti resistenti a Diazepam e Acido Valproico, pertanto veniva eseguita sedazione profonda con Propofol. Gli esami ematici non mostravano elementi patologici. Eseguiva due rachicentesi. La prima mostrava isolata proteinorachia, la seconda anche 143 cellule/ml. Negativo lo studio infettivologico del liquor e nel sangue. La RM mostrava iperintensità aspecifica dei lobuli parietali, non confermata a successivi controlli. Lo stato di male riemergeva nelle finestre terapeutiche eseguite ogni 48 ore per due settimane fino alla instaurazione della terapia con acido valproico, fenitoina e levetiracetam. Eliminata la sedazione profonda, il paziente veniva dimesso dopo altre due settimane con il solo Levetiracetam e da allora è alla nostra attenzione e presenta una epilessia farmacoresistente con crisi focali motorie e rare secondarie generalizzazioni (attuale terapia LEV+VPA+PER). L'EEG mostra anomalie irritative diffuse, unicamente in sonno NREM. Si segnala reazione cutanea causata dal farmaco eslicarbazepina, identica a quella dell'esordio.

Attualmente è in corso di valutazione la ricerca di anticorpi per malattie autoimmunitarie. Si discutono le possibili eziologie di questo caso irrisolto.





## ***Recidiva di un caso di encefalite da anticorpi anti-LGI1. Crisi distoniche o spasmi epilettici facio-brachiali?***

*T. Martino, A. Lalla, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, L.M. Specchio, C. Avolio, G. d'Orsi*

*Centro Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti Foggia*

Paziente di 67 anni, affetto da episodi parossistici di distonia facio-brachiale di destra, della durata di alcuni secondi, seguiti da automatismi gestuali con la mano di sinistra, talora associati ad analogha manifestazione clinica controlaterale, che terminavano con uno stato confusionale post-critico di variabile durata (1-10 minuti). Tali episodi a frequenza pluriquotidiana (4-5/ora) si accompagnavano a progressivo deterioramento cognitivo a tipo amnesia anterograda. Il paziente veniva sottoposto ad esami strumentali, tra cui RM encefalo (con documentazione di iperintensità ippocampo-paraippocampale ed insulare bilaterale), PET cerebrale (ipermetabolismo dei nuclei della base), e monitoraggio video/EEG-poligrafico prolungato (in concomitanza della crisi facio-brachiale, onda puntata sulle regioni fronto-centrali che precede la comparsa di rinforzo muscolare controlaterale “a diamante” dei muscoli orbicolare oris e deltoide). Analisi sierologiche documentarono positività per anticorpi anti-LGI1 nel siero e ad alto titolo nel liquor. Un ciclo di corticosteroidi ad elevato dosaggio e di immunoglobuline endovena ha portato a completa remissione della sintomatologia.

A distanza di 5 mesi circa dalla remissione sintomatologica (a circa 2 anni dall'esordio) il paziente giunge nuovamente alla nostra attenzione per la recidiva degli episodi parossistici distonici facio-brachiali, senza modifica del quadro cognitivo. Il follow-up strumentale ha documentato una pressoché completa negativizzazione dei reperti precedentemente descritti, ad eccezione del quadro di RM encefalo, e l'introduzione di terapia cortisonica domiciliare ha portato alla scomparsa della sintomatologia.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- approccio terapeutico a lungo termine (terapia delle recidive vs. terapia immunosoppressiva); 2- l'inquadramento nosografico dei parossismi distonici (spasmi epilettici?).

### *Bibliografia*

- 1. Irani SR, et al. (2013). Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. Brain, 136(10), 3151-3162.*
- 2. Flanagan EP, et al. (2015). Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2(6), e161.*

## *Descrizione di un caso con encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1: possibile meccanismo immuno-mediato indotto da infezione da virus Zika?*

Y. Bartolini<sup>1</sup>, C. Mutti<sup>1</sup>, G. Bernabè<sup>1</sup>, L. Zinno<sup>2</sup>, E. Sasso<sup>1</sup>, I. Florindo<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>U.O. di Neurologia, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

L'infezione da virus Zika (VZIK) presenta decorso asintomatico ed auto-limitante. Sono descritte complicanze neurologiche quali sindrome di Guillain-Barrè, encefaliti, mieliti e microcefalia, nei feti di donne gravide. Il ruolo del sistema immunitario è fondamentale poiché il VZIK raggiunge il SNC legato all'anticorpo per trasporto assonale retrogrado [1,2].

Donna di 74 anni brasiliana giungeva alla nostra attenzione per sospetta prima crisi epilettica generalizzata. La paziente presentava anamnesi muta, eccetto familiarità per artrite reumatoide; recentemente aveva raggiunto la figlia in Italia per comparsa subacuta, nelle due settimane precedenti, di decadimento cognitivo, allucinazioni olfattive ed episodi caratterizzati da movimenti involontari di sollevamento-abduzione dell'arto superiore destro, prevalenti in sonno. In prima giornata si registrava episodio critico originato dalla regione temporale destra, caratterizzato clinicamente da allucinazioni olfattive (odore di ammoniaca), visive complesse e confusione. La RM encefalo risultava negativa; la rachicentesi evidenziava liquor limpido con lieve protidorrhachia. La ricerca su siero e liquor dei principali virus neurotropi, West-Nile, Chikungunya, Zika risultava negativa. Veniva evidenziata positività ad alto titolo per IgG-antiVZIK, indicativa di recente infezione progressa. Nel sospetto di encefalite limbica si impostava terapia steroidea ad alte dosi, seguita da ciclo di plasmateresi con completa restitutio ad integrum. Contestualmente perveniva il risultato della ricerca degli anticorpi anti-neuronali su liquor che evidenziava positività per gli Ab anti-LGI1. Emergeva inoltre quadro compatibile con cirrosi biliare primitiva.

Si discute la possibilità che l'encefalite da Ab anti-LGI1 possa essere stata favorita da risposta immuno-mediata indotta dall'infezione da VZIK, in paziente con anamnesi personale e familiare positiva per malattie autoimmuni sistemiche.

### *Bibliografia*

1. Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, González-Bravo D, Rodríguez-Jiménez M, Pinto-Díaz CA et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmun.* 2017 Feb;77:123-138
2. Tsunoda I, Omura S, Sato F, Kusunoki S, Fujita M, Park AM, Hasanovic F, Yanagihara R, Nagata S. Neuropathogenesis of Zika Virus Infection : Potential Roles of Antibody-Mediated Pathology. *Acta Med Kinki Univ.* 2016;41(2):37-52



## *Epilessia e altre manifestazioni neurologiche associate ad anticorpi anti-GAD: un caso a fenomenologia discutibile*

*E. Tartara<sup>1</sup>, M. Gastaldi<sup>1</sup>, D. Franciotta<sup>1</sup>, P. Vitali<sup>1</sup>, E. Alfonsi<sup>1</sup>, A. Del Sole<sup>2</sup>, C.A. Galimberti<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia*

*<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Salute-Università degli studi di Milano, Milano*

Una donna di 36 anni con tiroidite cronica di Hashimoto in anamnesi, presenta dall'età di 35 anni crisi epilettiche a semeiologia temporale, plurimensili, persistenti in trattamento con Levetiracetam 3000 mg/die. L'EEG evidenzia inizialmente anomalie lente ed epilettiformi sulle derivazioni temporali bilateralmente, la RM encefalo strutturale è nella norma. Dopo circa un anno dall'esordio delle crisi compaiono subacutamente movimenti clonici ritmici focalizzati distalmente all'arto superiore destro, ad andamento subcontinuo, non modificato con introduzione di Lacosamide 200 mg/die. Gli accertamenti neurofisiologici (EEG con video-poligrafia, potenziali evocati motori e somato-sensitivi, studio dei riflessi a breve e lunga latenza) non forniscono reperti univocamente suggestivi di un'origine corticale del fenomeno motorio. I rilievi di RM funzionale e PET-FDG suggeriscono un coinvolgimento encefalico corticale, dei gangli della base e dei talami. L'esame liquorale rileva bande oligoclonali esclusivamente liquorali e la positività di anticorpi anti-GAD. Ai test neuropsicologici emergono iniziali deficit cognitivi nella sfera logico-esecutiva e strategica. E' stato previsto un trattamento immunoterapico. Gli anticorpi anti-GAD sono diretti contro antigeni sinaptici intracellulari e hanno un ruolo controverso nella fisiopatologia delle manifestazioni neurologiche ad essi associate; inoltre il loro titolo non correla con il decorso clinico e la risposta all'immunoterapia è molto variabile (1). Essi sono stati rilevati sia in casi di epilessia focale che di encefalite limbica; vi sono segnalazioni sporadiche di associazione con mioclono focale (2). Si desidera porre alla discussione le possibili ipotesi fisiopatologiche sul quadro clinico globale sopra descritto, e l'opportunità di immunoterapia.

### *Bibliografia*

- 1. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR and Bathia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain 2017 Sep 25.*
- 2. Pittock SJ1, Yoshikawa H, Ahlskog JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, Lennon VA. Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction. Mayo Clin Proc. 2006 Sep;81(9):1207-14.*

## *Encefalopatia su verosimile base infiammatoria, geneticamente determinata, di incerto inquadramento etiologico*

C. Pastori<sup>1</sup>, I. Pappalardo<sup>1</sup>, G. Didato<sup>1</sup>, A. Stabile<sup>2</sup>, A. Erbetta<sup>3</sup>, G. Marucci<sup>4</sup>, C. Lamperti<sup>5</sup>, F. Deleo<sup>1</sup>, E. Ferrara<sup>1</sup>, A. Dominese<sup>1</sup>, M. de Curtis<sup>1</sup>, S. Mazzoli<sup>6</sup>, F. Villani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Unità di Epilettologia clinica e sperimentale, Milano

<sup>2</sup>Ospedale San Gerardo ASST Monza, Centro Epilessia, Università di Milano Bicocca Clinica Neurologica, Monza

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Unità di Neuroradiologia, Milano

<sup>4</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Unità di Neuropatologia, Milano

<sup>5</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Unità di Genetica Medica, Neurogenetica, Milano

<sup>6</sup>UO Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione A.O.U. S. Anna, Ferrara

Uomo di 25 anni. A 14 anni prima crisi con secondaria generalizzazione preceduta da vomito e confusione. Per 4 anni sporadiche crisi analoghe, poi comparsa persistente di episodi visivi semplici e complessi con distorsione delle immagini e allucinazioni, calo del visus sino all'amaurosi, confusione, a volte con secondaria generalizzazione. Diverse RM avevano documentato alterazioni di segnale in sede temporo-insulare-mesiale bilaterale e caudato con enhancement. A 21 anni ricovero altrove: esegue liquor, virologia, oncomarkers, autoanticorpi, tutti negativi. TC cerebrale: calcificazioni bilaterali, alla biopsia cerebrale: “esiti di encefalite virale”; trattato con IgV e steroide con miglioramento RM. A 22 anni ricovero al Besta, vengono documentati all'EEG due NCSE; ripete liquor: debole proteinorrachia, IEF: oligoclonale tipo 2, lattato-piruvato normali, autoanticorpi normali su siero e liquor (tranne GluR3), MELAS e POLG-1 negativo; RM alterazioni regioni temporo-mesiali bilaterali, caudato, migliorata alterazione parietale sinistra; biopsia muscolare negativa, catena respiratoria negativa. Trattamento steroideo alte dosi e IgV con miglioramento clinico e radiologico. Al VI ciclo IgV peggioramento clinico-radiologico, inizia ciclofosfamide. Bene per un anno, pur con episodi accessuali quotidiani, poi nuovo grave peggioramento per cui ripete tutti gli accertamenti compresa biopsia cerebrale: encefalite cronica con importantissima astrocitosi. Sospende ciclofosfamide e mantiene prednisone. Recente peggioramento clinico e radiologico con NCSE refrattario agli AEDs.

Nell'autunno u.s. la sorella 17enne presenta stato emicranico con aura visiva persistente, RM e TC fotocopia del fratello, trattata con steroide con beneficio. Quindi indagati: firma interferone, geni calcificazioni, geni nucleari mitocondriali, sequenziamento DNA mitocondriale: negativi. In corso esoma.

### *Bibliografia*

1. *Immunomodulatory treatments in epilepsy.* Melvin JJ1, Huntley Hardison H. *Semin Pediatr Neurol.* 2014 Sep;21(3):232-7. doi: 10.1016/Epub 2014 Aug 8.
2. *Type I interferon dysregulation and neurological disease.* McGlasson S, Jury A, Jackson A, Hunt D. *Nat Rev Neurol.* 2015 Sep;11(9):515-23. doi: 10.1038/nrneurol.2015
3. *Innate and adaptive immunity in human epilepsies.* Bauer J et al. *Epilepsia.* 2017 Jul;58 Suppl 3:57-68. doi: 10.1111/



## *Epilessia farmaco-resistente sintomatica di lesione uniemisferica che risponde all'immunoterapia*

M. Nosadini<sup>1</sup>, C. Boniver<sup>1</sup>, I. Toldo<sup>1</sup>, A. Danieli<sup>2</sup>, M. Vecchi<sup>1</sup>, S. Sartori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

<sup>2</sup>Unità di Epilettologia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Conegliano

Paziente caucasico. A novembre 2015 (9 anni) esordio crisi focali, interpretate come paralisi VII n.c. destro; prednisone per 10 giorni, con risoluzione.

Aprile 2016, crisi secondariamente generalizzata. EEG, asimmetria a livello fronto-temporo-centrale sinistra, dove si rilevano pattern critici elettrici. RM cerebrale negativa. Nei mesi successivi crisi focali quotidiane-pluriquotidiane: sensazione uditiva, deviazione rima orale destra, parestesie mano-braccio destro, masticazione, scialorrea, lacrimazione, disartria, non alterazione del contatto. Terapie farmacologiche (CBZ, CLB, LVT, TPR, OXC) inefficaci. Novembre 2016 stato di male refrattario (DZP, CLB, PHT, PB, VPA, MDZ). RM, EEG: invariati. Somministrato metilprednisolone e.v., quindi HC, con beneficio sulle crisi per alcune settimane.

Alla RM di marzo 2017 comparsa di 2 nuove lesioni (porzione basale opercolo parietale sinistro, regione orbitaria laterale anteriore sinistra). Ad aprile 2017 chirurgia dell'epilessia, con rimozione lesione parietale sinistra, inefficace. Istologia: gliosi; negativa per neoplasia. Alla RM di giugno 2017, estensione della lesione a livello fronto-insulare sinistro. Rachicentesi luglio 2017: cellularità, proteine, lattato, microbiologia, anticorpi negativi; 2 bande intratecali. Nell'ipotesi di disordine immuno-mediato, Ige.v., inefficaci, quindi metilprednisolone e.v., con scomparsa crisi per 3 settimane e riduzione della lesione alla RM. Ad agosto 2017 ripresa crisi pluriquotidiane, nonostante politerapia (PB, PRP, LVT, CLB, prednisone) e coma farmacologico (MDZ, propofol, ketamina). Ripetuta rachicentesi, negativa.

Agosto-settembre 2017 plasmateresi, metilprednisolone, Ige.v., con scomparsa crisi. EEG invariato. RM fine agosto: lieve miglioramento, dopo 8 giorni nuovamente estensione dell'alterazione fronto-temporo-insulare sinistra, in particolare in sede frontale inferiore e fronto-opercolo-insulare. PET-RM: marcato ipermetabolismo sinistro (fronto-basale, insulare, talamo, nuclei base). Principali ipotesi diagnostiche operative: eziologia neoplastica/proliferativa? infiammatoria/immunomediata<sup>1</sup>?

### *Bibliografia*

1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005;128:454-471.



*Epilessia generalizzata idiopatica in paziente sottoposta ad emisferotomia funzionale destra?*

*V. Pelliccia, V. Mariani, F. Gozzo, R. Mai, M. Cossu, L. Tassi*

*Centro Chirurgia Epilessia “Claudio Munari” - Ospedale Niguarda, Milano*

Descriviamo il caso clinico di una paziente che ha presentato all'età di 14 mesi un'encefalite da HHV6 con conseguente danno emisferico destro. Pochi mesi dopo insorgenza di crisi caratterizzate da staring, non responsività, flushing, talora associate ad una elevazione dell'arto superiore sinistro ed estensione dell'arto inferiore omolaterale, attrazione della commissura labiale a sinistra, ipertono diffuso. In seguito le crisi si manifestano con una modificazione facciale, automatismi oro-alimentari, attrazione della rima labiale a sinistra, non chiara perdita di coscienza, preavvertite dalla bambina che riferisce un fastidio alla pancia. Sottoposta a Video-EEG vengono registrate crisi abituali ad origine fronto-centro-temporale destra. Considerando il danno emisferico destro e i dati EEG, la bambina viene sottoposta ad emisferotomia funzionale destra (6 anni). Nessuna crisi dall'intervento. Viene deciso di ridurre la terapia antiepilettica fino alla sospensione. Nel 2012 (11 anni), comparsa di punte-onda diffuse che diventano sempre più evidenti e frequenti fino a diventare chiaramente delle punte-onda a 3 c/sec, talora associate ad arresto psicomotorio e blink palpebrali. Nel 2013 (12 anni) posta diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica ed introdotta terapia con acido valproico con benessere clinico.

Descriviamo questo caso clinico per la particolarità vista la concomitante presenza di due diversi tipi di epilessia e per discutere possibili meccanismi fisiopatogenetici che possano eventualmente stabilire un rapporto di causa-effetto.



*Un caso di epilessia temporale farmacoresistente associata a emisindrome piramidale/discinetica progressiva e lesioni cerebrali multiple “evolutive”*

A. D’Aniello<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1</sup>, A. Mascia<sup>1</sup>, R. Morace<sup>1</sup>, A. Nozzolillo<sup>2</sup>, PP Quarato<sup>1</sup>; M. De Risi<sup>1</sup>, L.G. Grammaldo<sup>1</sup>, S. Striano<sup>2</sup>, V. Esposito<sup>1</sup>, G. Di Gennaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Neuromed, Pozzilli

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

Presentiamo il caso di una ragazza di 21 anni giunta alla nostra osservazione circa 1 anno fa per una valutazione prechirurgica poiché affetta da crisi focali farmacoresistenti, esordite circa 4 anni prima in occasione di un episodio febbrile simil-influenzale. La semeiologia delle crisi si caratterizzava per una sensazione epigastrica ascendente seguita da rottura del contatto, automatismi oro-alimentari e disfasia nel postcritico. La valutazione prechirurgica consentiva di ottenere correlazioni anatomo-elettrocliniche suggestive per una epilessia bitemporale sebbene la RM encefalo mostrava un quadro di possibile sclerosi temporo-mesiali sinistra. Nel sospetto di una forma di epilessia a possibile genesi disimmune eseguiva screening auto-anticorpale su siero (negativo). Nel corso dei mesi successivi persistenza delle crisi e comparsa di un disturbo del movimento complesso a carico dell’arto superiore destro (mioclono/ipercinesie) associato a sfumato emipiramidalismo e disartria. Nuovo ricovero: progressione del quadro RM per comparsa di lesioni rotondeggianti in sede temporo-mesiale e neocorticale sinistra nonché, anche se meno evidente, fronto-centrale sinistra. La ricerca di anticorpi per encefaliti autoimmuni e paraneoplastiche su siero e su liquor risultava negativa fatta eccezione per la positività del GluR3A e B (su siero). Normale anche l’esame citochimico mentre risultavano positivi l’indice di Link e la ricerca di bande oligoclonali. Rinforzandosi l’ipotesi di una eziologia disimmune (encefalite cronica di Rasmussen?) veniva praticata terapia immunomodulatrice con steroidi ev e Immunoglobuline ad alte dosi. Dopo 3 settimane ulteriore peggioramento del quadro clinico e neuro-radiologico.

Verranno discusse le varie opzioni diagnostico-terapeutiche del caso.

## *Un caso di strabismo epilettico ictale*

*F. Brigo,<sup>1,2</sup> G. Ragnedda,<sup>3</sup> V. Tavernelli,<sup>1</sup> R. Nardone<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, Ospedale Franz Tappeiner, Merano*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento; Università di Verona*

<sup>3</sup>*Divisione di Neurologia, Ospedale Franz Tappeiner, Merano*

<sup>4</sup>*Dipartimento di Neurologia, Università Medica Paracelsus, Salisburgo*

Ragazza destrimane di 17 anni in ottima salute, senza pregressa assunzione di farmaci o patologie di rilievo all'anamnesi. Al mattino presto la sorella della Paziente era stata risvegliata da un grido proveniente dalla stanza accanto; aveva quindi trovato la Paziente in stato di incoscienza e con secrezioni alla bocca. Condotta al Pronto Soccorso, veniva sottoposta a TAC cranio e ad esami ematochimici di routine risultati normali. Il giorno successivo eseguiva anche una RM encefalo con mezzo di contrasto, anch'essa normale. Durante la registrazione video-EEG eseguita presso il nostro Centro quattro giorni dopo, la Paziente presentava un episodio parossistico caratterizzato da un'improvvisa alterazione del contatto e della reattività agli stimoli esterni, seguita da uno strabismo convergente (esotropia) conseguente ad un'adduzione dell'occhio di destra non accompagnato da un movimento coniugato di abduzione nell'occhio di sinistra. Seguiva una secondaria generalizzazione tonico-clonica. Lo stato intercritico e post-critico non evidenziavano anomalie neurologiche; in particolare, la valutazione neurooftalmologica non evidenziava la presenza di nistagmo o di alterazione nei movimenti oculari. L'EEG intercritico era normale; in fase ictale si evidenziava un'iniziale attività theta ritmica sulle regioni temporali di destra con successiva estensione alle regioni fronto-centrali ipsilaterali al momento della comparsa dello strabismo.

Lo strabismo epilettico ictale, talora associato a nistagmo, è un fenomeno raro che suggerisce un ruolo della corteccia nel controllo dei movimenti di un solo occhio<sup>1,3</sup>; tale fenomeno è verosimilmente secondario ad un coinvolgimento del frontal-eye field<sup>2,3</sup> o di un network corticale che comprende il parietal eye-field e la corteccia prefrontale dorsolaterale<sup>2</sup>.

### *Bibliografia*

1. Galimberti CA, Versino M, Sartori I, Manni R, Martelli A, Tartara A. Epileptic skew deviation. *Neurology* 1998;50:1469-72.
2. Thurtell MJ, Mohamed A, Lüders HO, Leigh RJ. Evidence for three-dimensional cortical control of gaze from epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:683-5.
3. Schulz R, Tomka-Hoffmeister M, Woermann FG, Hoppe M, Schittkowski MP, Ebner A, Bien CG. Epileptic monocular nystagmus and ictal diplopia as cortical and subcortical dysfunction. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013 Jun 28;1:89-91.





*Pattern EEG inabituale alla chiusura degli occhi associato a tremore mioclonico: un caso di difficile inquadramento diagnostico*

*L. Licchetta, F. Bisulli, L. Ferri, F. Provini, G. Loddo, B. Mostacci, P. Tinuper*

*IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, AUSL di Bologna; Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna*

Donna, 69 anni. Ipoacusia dai 30 anni; a 68 anni istero-annessiectomia per K endometrio ad alto grado. Dai 51 anni, insonnia di addormentamento per cui aveva assunto diversi farmaci ipnotici e antidepressivi senza beneficio.

Dai 63 anni, comparsa di "tremori" alla chiusura degli occhi, nel predormitum, che ostacolano l'addormentamento e si attenuano/scompaiono con l'apertura degli occhi, la concentrazione e l'azione. Il disturbo causa frammentazione del sonno notturno con ipersonnia diurna.

A 66 anni, singola crisi convulsiva in sonno.

All'EON, movimenti involontari rapidi a tipo mioclonia agli AASS, parcellari, presenti sia a riposo che in postura a occhi chiusi.

L'EEG é caratterizzato dalla comparsa, prevalentemente alla chiusura degli occhi in occasione di oscillazioni della vigilanza, di un'attività rapida e puntuta, ritmica e monomorfa che a tratti aumenta in ampiezza e si riduce in frequenza assumendo un aspetto parossistico sulle derivazioni fronto-centrali e del vertice posteriore che si frammenta/scompare bruscamente all'apertura degli occhi. Dal punto di vista poligrafico si associano potenziali fascici rapidi a tipo mioclonia sui muscoli estensori del carpo, talora con andamento pseudo-ritmico e sincroni ai grafoelementi EEG più puntuti. Le attività più toniche/prolungate si associano a episodi con arresto dell'azione, espressione impaurita, scatti degli AASS di intensità crescente, apertura della bocca ed emissione di vocalizzo. La manovra di (contro) induzione e la somministrazione di benzodiazepine non modificavano il pattern poligrafico, che invece scompare spontaneamente in sonno.

PESS e C-reflex non confermano l'origine corticale del mioclono e gli accertamenti per escludere cause secondarie di tremore mioclonico corticale sono negativi.

## *Un caso di Epileptic Headache*

C. Reale<sup>1</sup>, M. Autunno<sup>2</sup>, A. Magaudda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia

<sup>2</sup>Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura delle Cefalee  
AOU Policlinico "G. Martino", Messina

Secondo l'attuale classificazione della ILAE, l'Epileptic Headache(EH) è una "focal aware" crisi, termine usato per definire l'aura epilettica. Pertanto l'EH può essere l'unico sintomo di una crisi o precedere altre più chiare manifestazioni epilettiche.

Riportiamo il caso di un giovane di 16 anni, senza antecedenti personali, con madre emicranica. A 10 anni esordio di attacchi, a frequenza plurimensile, caratterizzati da cefalea intensa, nausea, vomito, fotofobia, osmofobia, formicolio all'arto superiore dx e alla lingua, disfasia, senso di confusione mentale e stato ansioso, che duravano 4 ore circa. PL, RM encefalo, TC cranio ed EEG, eseguiti dopo il primo attacco, erano normali. A 14 anni il paziente iniziava terapia con Topiramato, 75 mg/die, con riduzione della frequenza degli attacchi, che diventavano più frequenti dopo la riduzione del Topiramato a 50mg/die. Questo veniva poi sostituito da Lamotrigina 100mg /die, senza beneficio. A maggio 2017, durante un attacco molto intenso, il paziente eseguiva un EEG, iniziato circa un'ora dopo l'esordio della cefalea. Il tracciato mostrava la presenza di un'attività ritmica, a 11 hertz, mescolata ad ampie punte lente, nettamente prevalente sulla regione temporale sinistra, ma visibile su tutte le derivazioni, ad andamento sub-continuo. La registrazione è stata interrotta prima della fine dell'attacco. Dopo l'aumento della Lamotrigina a 150 mg il paziente non ha più avuto attacchi. L'EEG intercritico, eseguito 5 mesi dopo, mostrava la presenza di punte multifocali sulle due regioni temporali e rolandiche.

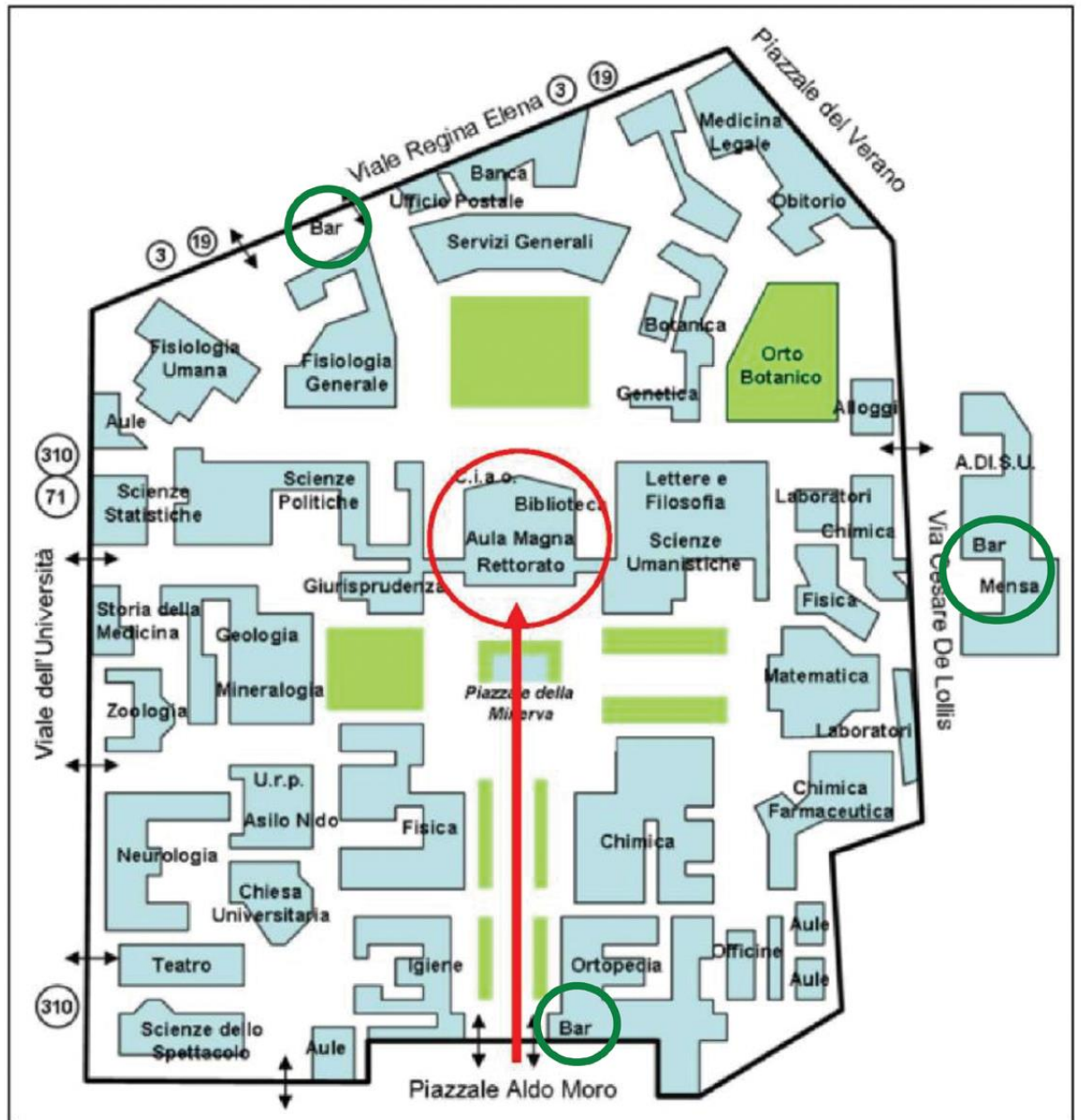
Presentiamo il caso per discutere i criteri diagnostici dell'EH.

### *Bibliografia*

1. Cianchetti C et al., *Epileptic headache: a rare form of painful seizure. Seizure, 52:169-175, 2017*
2. Parisi P et al., *Ictal epileptic headache: recent concepts for new classifications criteria. Cephalalgia, 32: 723-724, 2012*
3. Fanella et al., *Ictal epileptic headache in adult life: electroclinical patterns and spectrum of related syndromes. Epilepsy & Behavior, 53: 161-165, 2015*



Policentrico



Con il contributo non condizionato di

