

# ASPETTI ELETTROCLINICI E NEUROPSICOLOGICI DELLE EPILESSIE FOCALI IDIOPATICHE DEL BAMBINO (BFCE) CHE EVOLVONO IN STATO DI MALE ELETTRICO IN SONNO (ESES)

*Electroclinical and neuropsychological features of Benign Focal Childhood Epilepsies (BFCE) with evolution into electrical status epilepticus during sleep (ESES)*

M.G. Baglietto  
F.M. Battaglia  
M.M. Mancardi  
E. Parodi  
G. Prato  
S. Vari  
S. Yanis  
E. Veneselli

U.O. e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini; Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, DiNOG, Università di Genova; Sezione di Neuroscienze e Riabilitazione, Istituto G. Gaslini, Genova

## RIASSUNTO

Le epilessie focali idiopatiche dell'età pediatrica (*Benign Focal Childhood Epilepsies* – BFCE), in particolare l'epilessia con punte centro-temporali (*Benign Epilepsy with Centro-Temporal spikes* – BECTS) e l'epilessia occipitale (*Benign Occipital Epilepsy* – BOE), possono rappresentare l'estremo benigno di uno spettro di condizioni elettrocliniche, età-dipendenti, caratterizzate da un'importante attivazione delle scariche parossistiche in sonno fino a configurare stati di male elettrico (*Electrical Status Epilepticus during Sleep* – ESES). Le disfunzioni neuropsicologiche e comportamentali che connotano tali sindromi ESES-correlate ne condizionano l'evoluzione favorevole o sfavorevole e sono correlate all'intensità e alla localizzazione dell'attività parossistica. Dal momento che la prognosi dipende strettamente dal precoce riconoscimento e trattamento dei quadri ESES-correlati, proponiamo una modalità di presa in carico delle epilessie idiopatiche dell'età pediatrica che permetta di individuare i pazienti che necessitano di trattamento farmacologico.

## SUMMARY

*Benign Focal Childhood Epilepsies (BFCE), particularly Benign Epilepsy with Centro-Temporal spikes (BECTS) and Benign Occipital Epilepsy (BOE) can represent benign end of a spectrum of age-related electroclinical conditions, characterized by severe activation of paroxysmal discharges during sleep to configure electrical status epilepticus (ESES). Neuropsychological and behavioral dysfunctions marking these ESES-related syndromes affect the favorable or unfavorable evolution and are interrelated with intensity and localization of paroxysmal activity. Since prognosis depends closely by early recognition and treatment of ESES-related cases, we suggest a flow-chart for BFCE that favours the recognition of those patients who need pharmacological treatment.*

## INTRODUZIONE

Le epilessie focali idiopatiche dell'età pediatrica (*Benign Focal Childhood Epilepsies* – BFCE), in particolare l'epilessia con punte centro-temporali (*Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes* – BECTS) e l'epilessia occipitale (*Benign Occipital Epilepsy* – BOE), possono rappresentare l'estremo benigno di uno spettro di condizioni elettrocliniche caratterizzate da una importante attivazione delle scariche epilettiformi in sonno, età-dipendente, come ipotizzano diversi Autori<sup>1-8</sup>. In queste forme di epilessia tipiche dell'età pediatrica il sonno NREM determina un incremento dell'attività parossistica, potendosi configurare pattern di attivazione focale, mono e bilaterale, oppure generalizzata, con una intensità progressivamente maggiore fino a uno stato di male elettrico in sonno (*Electrical Status Epilepticus during Sleep* – ESES)<sup>9</sup>. In letteratura il termine ESES è stato spesso usato in maniera interscambiabile con il termine *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep* (CSWS)

### PAROLE CHIAVE

Stato di male epilettico in sonno - Epilessie Focali Benigne - Disfunzioni neuropsicologiche

### KEY WORDS

*Electrical status epilepticus in sleep - Benign Focal Epilepsies - Neuropsychological disorders*

con l'intento di indicare sia la sindrome che il pattern EEG di punta-onda continue in sonno ad essa correlato. Nei lavori più recenti il termine ESES viene in genere riferito esclusivamente al pattern elettroencefalografico, riservando il termine CSWS alla sindrome. Nelle forme di BFCE con attivazione parossistica in sonno le scariche epilettiformi solo raramente presentano una frequenza e una continuità paragonabili al modello classico dell'ESES<sup>10-12</sup>. Pertanto in questo contesto si può parlare di sindromi ESES-correlate, in quanto caratterizzate da un'attivazione "significativa" delle scariche epilettiformi in sonno, cui corrisponde una costellazione di sintomi clinici, tra cui i disturbi della sfera cognitivo-comportamentale e i disturbi del linguaggio acquisito<sup>3,7,13-15</sup>. L'interesse di questo capitolo delle epilessie dell'età evolutiva è legato proprio alla presenza di disfunzioni neuropsicologiche e di disturbi comportamentali che connotano le differenti sindromi e ne condizionano l'evoluzione in favorevole o sfavorevole, in rapporto alla loro reversibilità o meno. Si possono così individuare sindromi epilettiche ben definite quali la *Landau-Kleffner syndrome* (LKS), la CSWS e la *Atypical Benign Focal Childhood Epilepsy* (ABFEC), ampiamente documentate dalla letteratura internazionale, accanto alle quali si riconoscono forme intermedie con aspetti elettroclinici, criteri prognostici e indirizzi terapeutici meno definiti<sup>15-19</sup>.

### ESES spectrum

L'evidenza dell'esistenza di un ESES spectrum è data da studi genetico-familiari, da studi PET e da studi neurofisiologici. Scheffer<sup>20</sup> ha descritto nella stessa famiglia su tre generazioni una sindrome epilettica simile alla BECTS ma con aspetti cognitivi differenti, dalla disprassia orale e verbale al deterioramento cognitivo globale o settoriale a livello del linguaggio, evidenziando quadri neuropsicologici per certi aspetti simili a quelli rilevati nella LKS e nella CSWS. Anche gli studi effettuati da Maquet<sup>21,22</sup>, utilizzando la Tomografia ad emissione di positroni (PET), hanno portato a ipotizzare l'esistenza di uno spettro di condizioni cliniche differenti ma con alcune caratteristiche comuni sul piano metabolico, quali i segni metabolici di un cervello immaturo, la disfunzione metabolica focale o regionale della corteccia e il coinvolgimento predominante delle aree associative corticali.

Gli studi neurofisiologici hanno mostrato un medesimo meccanismo di attivazione e di modulazione delle sca-

riche epilettiformi durante il sonno nelle differenti entità cliniche studiate, BECTS, BOE, LKS e CSWS, con caratteristiche di età-dipendenza<sup>23-26</sup>. In particolare si è rilevato, con tecniche di analisi spettrale del segnale EEG, un pattern di attivazione EEG e di distribuzione delle punte durante il sonno, tipico dell'età evolutiva. La distribuzione delle punte è apparsa del tutto simile a quella dell'attività sigma, ovvero dell'attività correlata ai fusi del sonno; al contrario non è stata dimostrata alcuna correlazione con l'attività delta, che caratterizza il sonno lento profondo. Questo pattern è del tutto differente da quello rilevato nei pazienti epilettici adulti<sup>27</sup>, che è all'opposto correlato con l'attività delta, dimostrando l'esistenza di un meccanismo di attivazione e di modulazione delle scariche parossistiche durante il sonno età-dipendente. Inoltre alcuni studi di EEG, PET e SPECT sembrano orientare verso una stretta correlazione tra ESES e deficit neuropsicologici piuttosto che verso un processo di natura sconosciuta sottostante responsabile sia dell'attivazione EEG parossistica che del deterioramento neuropsicologico<sup>21,28,29</sup>.

Nell'ESES spectrum sembrano pertanto trovare una giusta collocazione le forme di BFCE definite "atipiche" per la presenza di una rilevante attivazione delle scariche epilettiformi in sonno correlata alla presenza di disturbi cognitivo-comportamentali.

In questo lavoro verrà effettuata un'attenta analisi della letteratura in riferimento alle BFCE, anche se la maggior parte degli studi riguardano la BECTS e sono limitate le casistiche che comprendono anche bambini affetti da BOE<sup>30-32</sup>. Saranno valutati gli aspetti elettroclinici atipici, specificate le turbe neuropsicologiche e infine discussa la possibile correlazione tra l'intensità dell'attività parossistica, in particolare nel sonno, e la presenza di disturbi cognitivo-comportamentali.

### BFCE-ASPETTI ELETTROCLINICI ATIPICI

Le BFCE con caratteristiche atipiche non sono rare, la frequenza varia infatti tra il 9 e il 52% nei diversi studi<sup>33-38</sup>. Meno frequente, dall'1 al 7%, è l'evoluzione in LKS, in CSWS o in ABFEC<sup>19,39</sup>. Gobbi<sup>5</sup> suggerisce di denominare lo spettro delle forme di BECTS atipiche come "epilessie benigne dell'infanzia con punte centro-temporali plus" con riferimento alle condizioni caratterizzate da disprassia oromotoria, o da stato epilettico e da mio-

clono negativo; invece come “rolandic epilepsy-related disorders” le condizioni evolute in ESES, quali la LKS, la CSWS e la ABFC. Secondo questa interpretazione queste forme di epilessia possono essere considerate un continuum dello stesso meccanismo genetico con differenze derivate dalla durata, dalla localizzazione e dal grado di diffusione dell’attività epilettica. Sono state descritte forme atipiche di BFCE sia sul piano clinico che elettrofisiologico, con una grande variabilità dell’espressività elettroclinica. Sono numerose le segnalazioni di BECTS con crisi atipiche, quali clonie agli arti inferiori, torsione laterale del corpo, sintomi somato-sensitivi unilaterali, dolore epigastrico, “screaming” come componente della crisi, crisi prolungate, crisi esclusivamente diurne, con aura o con paralisi post-critica, stati di male e sindrome opercolare<sup>6 35-37 40</sup>. Qualora si realizzi una sindrome opercolare viene da alcuni studi evidenziata una correlazione tra l’evoluzione EEG e quella neuropsicologica, molto simile a quella riportata nella LKS<sup>41-44</sup>. Alcuni Autori considerano anche il ritardo del linguaggio una caratteristica atipica in rapporto alla sua alta incidenza nelle casistiche con sindromi ESES-correlate<sup>31 36 37</sup>. Le caratteristiche EEG atipiche, evidenti già all’esordio dell’epilessia, sono rappresentate dalla localizzazione inusuale e/o dalla diversa morfologia delle punte e dalla presenza di un’attività di fondo anormale<sup>38</sup>. Non è però chiaro se questi aspetti EEG possano avere anche valenza predittiva di una evoluzione verso l’ESES e in particolare verso una sindrome specifica (LKS, CSWS o ABFC). Alcuni autori non rilevano fattori elettroclinici predittivi di una possibile evoluzione sfavorevole all’esordio dell’epilessia<sup>19</sup>, altri invece, analizzando in maniera retrospettiva i primi EEG registrati di bambini con BECTS o BOE evoluti verso una LKS, hanno rilevato la presenza di onde lente unilaterali e localizzate, di scariche di punta-onda bilaterali indipendenti, di una maggiore attivazione delle scariche epilettiformi durante il sonno (> 40%), che sembrano essere aspetti EEG presenti solo nei bambini con evoluzione in LKS<sup>32 35</sup>.

### BFCE-ASPETTI NEUROPSICOLOGICI

Le forme di BFCE sono considerate benigne per definizione in quanto non determinano deficit cognitivi né comportano disturbi comportamentali. Peraltro alle prime segnalazioni di difficoltà di apprendimento in pz

con BECTS<sup>45-47</sup> si sono aggiunte ulteriori conferme della presenza di problemi cognitivi e comportamentali, con la segnalazione in particolare di ipercinesia e/o instabilità attentiva<sup>36-38 40 48-50</sup>. Sono ormai numerosi gli studi che hanno individuato disturbi neuropsicologici che coinvolgono: la *coordinazione visuo-motoria*<sup>46 51 52</sup>; le *funzioni esecutive*<sup>53-56</sup> e l’*attenzione*<sup>51 52 57 58</sup>; il *linguaggio*<sup>31 37 51 52 55 59 60 61</sup>, con errori fonologici<sup>48 61 62</sup>, deficit nella fluenza verbale e a livello di entrambe le componenti lessicale<sup>51 56</sup> e morfo-sintattica dell’espressione verbale<sup>61 63</sup>, difficoltà nello “spelling”, nella lettura ad alta voce e nella comprensione del testo letto<sup>61 64</sup>; la *memoria*, soprattutto la memoria visuo-spaziale a breve termine<sup>2 51 65 66</sup>, la memoria sequenziale a breve termine e il processo di apprendimento di materiale uditivo-verbale<sup>54 56 62 65</sup>, la memoria a lungo termine<sup>31 56 62</sup>; la percezione visiva e l’organizzazione visuo-spaziale<sup>31 51 66 67</sup>.

Le differenze degli obiettivi e degli strumenti utilizzati nei differenti studi rende però i dati della letteratura poco omogenei. Si può solo ipotizzare che le differenze tra i livelli di disfunzione cerebrale e di conseguenza tra le differenti zone cognitive implicate, siano in correlazione con le variazioni della localizzazione del focolaio, del grado di estensione locale e di diffusione controlaterale o con la presenza di generalizzazione secondaria, perché nella maggior parte dei lavori non viene riferita né la localizzazione né la frequenza delle scariche epilettiformi. Un altro limite degli studi effettuati è rappresentato dal fatto che per lo più sono studi trasversali mentre sono pochi gli studi longitudinali che focalizzano l’attenzione sull’evoluzione dei disturbi cognitivi, ovvero che valutano la loro reversibilità e che discutono l’opportunità e l’efficacia di una terapia. Tali studi evidenziano la transitorietà e la completa reversibilità delle disfunzioni riscontrate in genere non rilevando, alla remissione, differenze a livello di linguaggio, funzioni esecutive e memoria verbale e visiva rispetto alla popolazione normale<sup>31 51 56 63 68 69</sup>.

### BFCE – DISFUNZIONI NEUROPSICOLOGICHE E ATTIVITÀ PAROSSISTICA

L’evidenza di una correlazione tra disfunzioni neuropsicologiche ed attività parossistica è stata dimostrata dagli studi sul *Transitory Cognitive Impairment – TCI*<sup>70 71</sup>.

L'effetto dell'attività EEG intercristica sulle funzioni cognitive è stato dimostrato dalla correlazione tra scariche epilettiformi e cadute nelle prove neuropsicologiche<sup>72</sup>. L'effetto di interferenza è transitorio e legato alla scarica e nelle epilessie focali si correla con l'emisfero interessato. Si sono osservate così cadute nelle prove di memoria visuo-spaziale in corrispondenza di scariche a destra e cadute nelle prove di memoria verbale in corrispondenza di scariche a sinistra. Anche nelle epilessie parziali idiopatiche, in particolare nella BECTS, le disfunzioni neuropsicologiche sono state messe da alcuni autori in correlazione con la sede del focolaio EEG. Si sono così rilevate flessioni nei test linguistici, in presenza di una focalità sinistra e cadute nei test che valutano attenzione e abilità visuo-spaziali, in presenza di focalità destra o bilaterale, ma non si sono raggiunti risultati univoci e significativi<sup>35 49 52 55 58 61 65 73</sup>. Uno studio recente di Riva et al.<sup>60</sup> ha rilevato una compromissione lato-specifica con deficit nella fluenza fonemica in presenza di una focalità sinistra e deficit nelle prove lessicali in caso di focalità a destra, dimostrando il coinvolgimento anche dell'emisfero destro nella processazione semantica delle parole. Anche la presenza di anomalie multifocali è risultata avere effetto negativo sullo sviluppo di capacità linguistiche quali la conoscenza semantica e la comprensione lessicale<sup>35 52 60 73</sup>. Infine l'evidenza di deficit di fluenza in presenza di una focalità sinistra<sup>51 52 54 56 60</sup> e la dimostrazione di problemi di memoria verbale e visuo-spaziale a breve termine, *working memory*, e più in generale di una compromissione delle "funzioni esecutive" (deficit attentivo, compromissione delle strategie di apprendimento e di organizzazione della risposta), associate a impulsività e inibizione hanno portato diversi autori a suggerire un coinvolgimento delle aree frontali<sup>2 35 52 55 60 65 66 74</sup>. La variabilità delle disfunzioni neuropsicologiche riscontrate viene spiegata sulla base del fatto che, nonostante la massima concentrazione dell'attività epilettica sulle regioni centrali, la variazione dell'entità della sua estensione locale può interferire sui processi mentali di aree più remote, comportando disfunzioni che sono apparentemente non strettamente connesse con la sede primaria del focolaio epilettico tipico delle BECTS.

Gli studi che hanno valutato le caratteristiche EEG hanno permesso di rilevare che bambini con scariche epilettiformi caratterizzate da un dipolo temporo-frontale hanno minori problemi cognitivi rispetto a bambini con

scariche focali frontali, temporali o centro-temporali<sup>75</sup>; inoltre che una maggior incidenza di disturbi cognitivi e comportamentali, associati a difficoltà scolastiche, sono presenti quando si evidenzia un focolaio di onde-lente intermittente, o si rilevano focolai multipli di punte-onda asincroni, scariche di punte-onda generalizzate a 3 Hz, abbondanza di scariche epilettiformi durante la veglia e il sonno, più o meno combinate e perduranti per almeno 6 mesi<sup>35 76</sup>.

A tale proposito, particolare interesse hanno gli studi che analizzano nelle BFCE la relazione tra disfunzioni neuropsicologiche e intensità dell'attività EEG parossistica<sup>31 35 51 60-62 66 74</sup>, mostrando una chiara correlazione tra la presenza di disturbi cognitivi e frequenza delle scariche epilettiformi. Sono state descritte diverse modalità di classificazione della frequenza delle scariche, ma in genere questa viene espressa come *spike-index*, calcolato dividendo il numero di punte in uno stadio di sonno per il tempo passato in quello stadio<sup>51 61 66</sup> oppure come percentuale di tempo occupata dall'attività parossistica durante il sonno<sup>35</sup>. Non sono state rilevate sostanziali differenze dello *spike-index* nel corso dei differenti stadi di sonno NREM, per cui alcuni autori suggeriscono che un EEG di siesta possa fornire informazioni paragonabili a quelle ottenute da un EEG di sonno notturno<sup>77</sup>. È di comune riscontro osservare durante il sonno NREM un aumento del numero delle punte e un incremento della loro ampiezza, la tendenza a coinvolgere adiacenti regioni dell'emisfero omolaterale e talora l'area rolandica dell'emisfero controlaterale, così come la comparsa di scariche epilettiformi bilaterali, sincrone e simmetriche<sup>17 51 77-79</sup>.

Alcuni studi evidenziano disturbi neuropsicologici nel gruppo di pazienti con la più alta frequenza di scariche epilettiformi, > di 6/min<sup>96</sup> o > 10/min<sup>61</sup>, ma alcuni autori non sono concordi nell'attribuire all'attivazione durante il sonno un ruolo determinante sulle disfunzioni neuropsicologiche rilevate<sup>35 60</sup>. Alcuni studi longitudinali mostrano una chiara correlazione tra evoluzione EEG, con fasi di attivazione, fluttuazione e remissione, ed evoluzione neuropsicologica, mettendo in evidenza un miglioramento neuropsicologico statisticamente significativo alla normalizzazione del quadro EEG, evidente non solo come aumento del QI, ma anche come risoluzione di tutte le disfunzioni neuropsicologiche<sup>2 51 80</sup>. Peraltro alcuni autori hanno dimostrato la presenza di deficit perma-

nenti, con tendenza a scomparire solo dopo diversi anni di risoluzione del quadro elettroclinico<sup>31 35 56 64 65 68 69</sup>. A favore del concetto di ESES spectrum, va rilevato che, in analogia a questi risultati, diversi lavori mostrano un decorso parallelo dei disturbi neuropsicologici e dell'ESES anche nella CSWS, nella LKS e nelle sindromi correlate, con miglioramenti sul piano cognitivo e comportamentale alla remissione dell'ESES, sia spontanea sia indotta dal trattamento<sup>4 10 15 18 81 82</sup>.

## BFCE – EVOLUZIONE E TERAPIA

L'appartenenza a uno spettro di condizioni cliniche differenti, ma sottese da un unico meccanismo fisiopatogenetico, e l'evidenza dell'esistenza di problemi cognitivo-comportamentali, correlati all'entità dell'attività parossistica, pone il problema dell'approccio terapeutico anche nelle BFCE con ESES. Gli studi sull'evoluzione dei bambini con LKS e CSWS indicano che uno dei principali fattori prognostici di una evoluzione neuropsicologica negativa a lungo termine è rappresentato dalla durata dell'ESES e supportano la necessità di un trattamento pronto ed efficace<sup>4 18 83-87</sup>. Buona parte di questi studi indicano che in tali sindromi il funzionamento cognitivo e il comportamento possono migliorare ma il recupero completo è raro<sup>19 88 89 90</sup>. La prognosi è peggiore nelle forme ad esordio più precoce, di più lunga durata e dove il trattamento è stato iniziato tardivamente<sup>86</sup>.

Le soluzioni terapeutiche nelle condizioni di BFCE ESES-correlate possono essere differenti; trattamenti con clonazepam, diazepam, etosuccimide, sulthiame e levetiracetam sono risultati efficaci nel ridurre il numero delle scariche epilettiformi<sup>51 91 92 93 94 95</sup>. Al contrario carbamazepina, oxcarbazepina e fenobarbitale possono aumentare le scariche epilettiformi, al punto da essere ritenuti responsabili, in alcuni casi, della comparsa dell'ESES<sup>19 96 97</sup>. Indipendentemente dal trattamento utilizzato, alcuni studi evidenziano come la riduzione dell'intensità delle scariche epilettiformi comporti anche un miglioramento delle performances neuropsicologiche e del comportamento, anche se sono necessari lavori su casistiche più ampie per dimostrare che il miglioramento cognitivo sia effettivamente correlato alla neutralizzazione dell'ESES<sup>51 92</sup>.

## CONCLUSIONI

Un precoce riconoscimento di qualsiasi situazione BFCE ESES-correlata è di grande importanza, dal momento che coinvolge uno stadio sensibile dello sviluppo del linguaggio e cognitivo del bambino. In rapporto alla possibilità che sindromi apparentemente benigne possano evolvere in sindromi potenzialmente devastanti come la CSWS, appare cruciale l'individuazione di sintomi e segni "atipici", che possano essere premonitori di un decorso sfavorevole. Bambini che manifestino regressione del linguaggio, anomalie comportamentali, deterioramento delle performance scolastiche, associate a un'attività di fondo EEG anormale, a un'alta frequenza di scariche epilettiformi, alla perdita della risposta terapeutica, necessitano di controlli longitudinali dell'EEG in sonno ed eventualmente anche di un monitoraggio EEG notturno<sup>3 98</sup>. In tutti i bambini con una non giustificata regressione cognitivo-comportamentale, deve essere prevista una registrazione EEG durante il sonno e una valutazione neuropsicologica. Sebbene i problemi neuropsicologici correlati alla comparsa di un'ESES nelle BFCE siano da considerarsi probabilmente transitori e reversibili, un trattamento diretto alla neutralizzazione terapeutica di tale attività parossistica sembra essere giustificato, potendo tale condizione perdurare per diversi anni e influire sull'adattamento scolastico e sociale del piccolo paziente<sup>31 51</sup>. La scelta di trattare farmacologicamente non può prescindere, oltre che dall'applicazione di un attento protocollo diagnostico, dall'attenzione ai problemi comportamentali e al contesto familiare, rendendo necessaria un'opera di counselling ai genitori<sup>32 89</sup>.

Sulla base delle evidenze scientifiche revisionate in questo lavoro, al fine di ottimizzare il management dei pazienti affetti da BFCE, proponiamo la seguente flow-chart che permette l'individuazione precoce delle BFCE ESES-correlate e dei deficit neuropsicologici associati e, grazie a un'intervento tempestivo, consente di migliorare la prognosi.

## FLOW CHART:

- EEG di sonno pomeridiano e valutazione cognitiva all'esordio della BFCE.
- EEG di sonno pomeridiano ogni 6 mesi dalla diagnosi di BFCE.
- EEG di sonno notturno e valutazione neuropsicologica.

- gica al riscontro di problemi di apprendimento e di un aumento dello spike-index in veglia e in sonno.
- Valutazione neuropsicologica ogni 6 o 12 mesi in relazione all'andamento elettroclinico.
- Trattamento farmacologico mirato alla neutralizzazione del pattern EEG se al riscontro di attivazione EEG significativa si associano disfunzioni neuropsicologiche e turbe comportamentali.

## BIBLIOGRAFIA

- De Negri M. *Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view?* Brain Dev 1997;19:447-51.
- Deonna T, Davidoff V, Maeder-Ingvar M, et al. *The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep.* Eur J Ped Neurol 1997;1:19-29.
- Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, et al. *The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep.* Brain Dev 2000;22:279-95.
- Giovanardi Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, et al. *Landau-Kleffner syndrome: long term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep.* Brain Dev 1999;21:90-8.
- Gobbi G, Boni A, Filippini M. *The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling.* Epilepsia. 2006;47(S2):62-6.
- Kramer U. *Atypical presentation of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: a review.* J Child Neurol 2008;23:785-90.
- Nickels K, Wirrel E. *Electrical status epilepticus in sleep.* Pediatr Neurol 2008;15:50-60.
- Rousselle, Revol M. *Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep: acquired epileptic aphasia and related conditions.* London: John Libbey-Eurotest 1995, pp. 123-33.
- Billard C, Autret A, Markabi S. *The influence of vigilance states on paroxysmal EEG activities and clinical seizures in children.* Electroenceph Clin Neurophysiol 1990;75:127-35.
- Beaumanoir A. *About continuous or subcontinuous spike-wave activity during wakefulness: electroclinical correlations.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep; acquired aphasia and related conditions.* London: John Libbey-Eurotest 1995, pp. 115-118.
- Jayakar PB, Seshia SS. *Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review.* J Clin Neurophysiol 1991;8:299-311.
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. *Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children.* Arch Neurol 1971;24:242-52.
- Nicolai J, Aldenkamp A P, Arends J, et al. *Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes.* Epilepsy Behav 2006;8:56-70.
- Nieuwenhuis L, Nicolai J. *The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep.* Seizure 2006;15:249-58.
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet Ch, et al. *Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep.* In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence.* London: Libbey-Eurotest 1992, pp. 245-256.
- Aicardi J, Chevrie JJ. *Atypical benign partial epilepsy of childhood.* Dev Med Child Neurol 1982;24:281-92.
- Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, et al. *Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spikes-waves during slow sleep.* In: Monelis J, Bental E, Loeber JN, et al., eds. *Advances in epileptology.* New York: Raven Press 1989, pp. 295-302.
- De Negri M. *Electrical Status Epilepticus in childhood neuropsychological impairment and therapeutic management.* Dev Med Child Neurol 1994;36:183-6.
- Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. *Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable?* Epilepsia 2000;41:380-90.
- Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, et al. *Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation.* Ann Neurol 1995;38:633-42.
- Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN, et al. *Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike and wave discharges during sleep.* Brain 1995;118:1497-520.
- Maquet P, Metz-Lutz MN, de Saint-Martin, et al. *Isotope tracer-techniques in rolandic epilepsy and its variants.* Epileptic Disord 2000;2 (S1):55-7.
- Beelke M, Nobili L, Baglietto MG, et al. *Relationship of sigma activity to sleep interictal epileptic discharges: a study in children affected by benign epilepsy with occipital paroxysms.* Epilepsy Res 2000;40:179-86.
- Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, et al. *Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes.* Clin Neurophysiol 1999;110:39-46.
- Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. *Spindles-inducing mechanism modulates sleep activation of interictal epileptiform discharges in the Landau-Kleffner syndrome.* Epilepsia 2000;41:201-6.
- Nobili L, Baglietto MG, Beelke M, et al. *Distribution of epileptiform discharges during nREM sleep in the CSWS syndrome: relationship with sigma and delta activity.* Epilepsy Res 2001;44:119-28.
- Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, et al. *Sleep EEG synchronization mech-*

- anisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clin Neurophysiol* 2000;111(S2):65-73.
- 28 Gaggero R, Caputo M, Fiorio P, et al. *SPECT and epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep*. *Child's Nerv Syst* 1995;11:154-60.
- 29 Guerreiro MM, Camargo EE, Kato M, et al. *Brain single photon emission computed tomography imaging in Landau-Kleffner syndrome*. *Epilepsia* 1996;37:60-7.
- 30 Caraballo RH, Astorino F, Cersósimo R, et al. *Atypical evolution in childhood epilepsy with occipital paroxysms (Panayiotopoulos type)*. *Epileptic Disord* 2001;3:157-62.
- 31 Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, et al. *Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function*. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595-603.
- 32 Saltik S, Uluduz D, Cokar O, et al. *A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders*. *Epilepsia* 2005;46:524-33.
- 33 Aicardi J. *Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes*. *Epileptic Disord* 2000;2(S1):5-9.
- 34 Datta A, Sinclair DB. *Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants*. *Pediatr Neurol* 2007;36:141-5.
- 35 Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu Ret al. *EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy*. *Neurology* 2001;57:1071-9.
- 36 Verrotti A, Latini G, Trotta D, et al. *Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: a follow up study*. *Pediatr Neurol* 2002;26:26-9.
- 37 Vinayan KP, Biji V, Thomas SV. *Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes*. *Seizure* 2005;14:207-12.
- 38 Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, et al. *Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common*. *J Child Neurol* 1995;10:455-8.
- 39 Panayiotopoulos CP. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey 1999.
- 40 Al-Twaijri WA, Shevell MI. *Atypical benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: features of a subset requiring more than one medication for seizures control*. *J Child Neurol* 2002;17:901-4.
- 41 Colamaria V, Sgro V, Caraballo R, et al. *Status epilepticus in benign epilepsy manifesting as anterior operculum syndrome*. *Epilepsia* 1991;32:329-34.
- 42 De Saint Martin A, Petiau C, Massa R, et al. *Idiopathic rolandic epilepsy with interictal facial myoclonia and oromotor deficit: a longitudinal EEG and PET study*. *Epilepsia* 1999;40:614-20.
- 43 Kramer U, Ben-Zeev B, Harel S, et al. *Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Epilepsia* 2001;42:616-20.
- 44 Roulet E, Deonna T, Despland PA. *Prolonged intermittent drooling and oromotor dyspraxia in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Epilepsia* 1989;30:564-8.
- 45 Beaussart M, Faou R. *Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases*. *Epilepsia* 1978;19:337-42.
- 46 Heijbel J, Bohman M. *Benign Epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: Intelligence, Behavior and School adjustment*. *Epilepsia* 1975;16:679-87.
- 47 Loiseau P, Duché B, Cordova S, et al. *Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow-up study of 168 patients*. *Epilepsia* 1988;29:229-35.
- 48 Deonna TW, Roulet E, Fontan D, et al. *Speech and oro motor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes: relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome*. *Neuropediatrics* 1993;24:83-7.
- 49 Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T, et al. *Attention problems in Epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus*. *Epilepsia* 1994;35:1091-6.
- 50 Yung AWY, Park YD, Cohen MJ, et al. *Cognitive and behavioural problems in children with centrotemporal spikes*. *Pediatr Neurol* 2000;23:391-5.
- 51 Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. *Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes*. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:407-12.
- 52 D'Alessandro M, Piccirilli M, Tiacci C, et al. *Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children*. *Int J Neurol Sciences* 1990;11:265-9.
- 53 Chevalier H, Metz-Lutz MN, Segalowitz SJ. *Impulsivity and control of inhibition in benign focal childhood epilepsy (BFCE)*. *Brain Cogn* 2000;43:86-90.
- 54 Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson KE. *Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:813-8.
- 55 Gunduz E, Demirbilek V, Korkmaz B. *Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings*. *Seizure* 1999;8:246-9.
- 56 Lindgren A, Kihlgren M, Melin L, et al. *Development of cognitive function in children with rolandic epilepsy*. *Epilepsy Behav* 2004;5:903-10.
- 57 Giordani B, Caveney AF, Laughrin D, et al. *Cognition and behaviour in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)*. *Epilepsy Res* 2006;70:89-94.
- 58 Piccirilli M, D'Alessandro P, Tiacci C, et al. *Language lateralization in children with benign partial epilepsy*. *Epilepsia* 1988; 29:19-25.
- 59 Berroya AG, McIntyre J, Webster R, et al. *Speech and language deterioration in benign rolandic epilepsy*. *J Child Neurol* 2004;19:53-8.
- 60 Riva A, Vago C, Franceschetti S, et al. *Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Epilepsy Behav* 2007;19:278-85.
- 61 Staden U, Isaacs E, Boyd SG, et al. *Language disfunction in children with Rolandic Epilepsy*. *Neuropediatrics* 1998;29:242-8.
- 62 Northcott E, Connolly AM, Berroya A, et al. *The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy*. *Epilepsia* 2005;46:924-30.
- 63 Monjauze C, Tuller L, Hommet C, et al. *Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes*. *Brain Lang* 2005;92:300-8.
- 64 Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H, et al. *Written language skills in*

- children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2005;92:300-8.
- <sup>65</sup> Metz-Lutz MN, Filippini M. *Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome*. *Epilepsia* 2006;47(S2):71-5.
- <sup>66</sup> Weglage J, Demsky, Pietsky M, et al. *Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures*. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:646-51.
- <sup>67</sup> Pinton F, Ducot B, Motte, et al. *Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)*. *Epileptic Disord* 2006;8:11-23.
- <sup>68</sup> D'Alessandro M, Piccirilli M, Sciarma T, et al. *Cognition in benign childhood epilepsy: a longitudinal study*. *Epilepsia* 1995;36(S3):124.
- <sup>69</sup> Hommet C, Billard C, Motte J, et al. *Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*. *Epileptic Disord* 2001;3:207-16.
- <sup>70</sup> Binnie CD, Marston D. *Cognitive correlates of interictal discharges*. *Epilepsia* 1992;33(S6):11-7.
- <sup>71</sup> Marston D, Besag F, Binnie C, et al. *Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy: a therapeutic trial*. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:574-81.
- <sup>72</sup> Holmes GL, Lenck-Santini PP. *Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment*. *Epilepsy Behav* 2006;8:504-15.
- <sup>73</sup> Woolf M, Weiskopfn, Serra E, et al. *Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG*. *Epilepsia* 2005;46:1661-7.
- <sup>74</sup> Chaix Y, Laguitton V, Lauwers-Cances V, et al. *Reading abilities and cognitive functions of children with epilepsy: influence of epileptic syndrome*. *Brain Dev* 2006;28:122-30.
- <sup>75</sup> Gregory DL, Wong PKH. *Clinical relevance of a dipole field in rolandic spikes*. *Epilepsia* 1992;33:36-44.
- <sup>76</sup> De Saint Martin A, Seegmuller, Carcangiu R, et al. *Cognitive consequences of rolandic epilepsy*. *Epileptic Disord* 2001;3(S2):59-66.
- <sup>77</sup> Berroya AM, Bleasel AF, Stevermumuer TL, et al. *Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes*. *J Child Neurol* 2005;20:188-94.
- <sup>78</sup> Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, et al. *Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: a clinical, Electroencephalographic, and teelecephalographic study*. *Epilepsia* 1974;15:301-15.
- <sup>79</sup> Clemens B, Majoros E. *Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: II Analysis of discharge frequency and its relation to sleep dynamics*. *Epilepsia* 1987;28:24-7.
- <sup>80</sup> Carlsson G, Igelbrink-Schulze N, Neubauer BA, et al. *Neuropsychological long-term outcome of rolandic EEG traits*. *Epileptic Disord* 2000;2(S1):S63-6.
- <sup>81</sup> Paquier PF, Van Dongen HR, Loonen CB. *The Landau-Kleffner syndrome or acquired aphasia with convulsive disorder*. *Arch Neurol* 1992;49:231-43.
- <sup>82</sup> Roulet E, Davidoff V, Despland PA, et al. *Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome*. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661-74.
- <sup>83</sup> Mira L, Oxilia B, Van Lierde A. *Cognitive assessment of children with CSWS syndrome. A critical review of data from 155 cases submitted to the Venice Colloquium*. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during slow sleep; Acquired Aphasia and Related Conditions*. London: John Libbey-Eurotest 1995, pp. 229-42.
- <sup>84</sup> Praline J, Hommet C, Barthez MA, et al. *Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndrome*. *Epilepsia* 2003;44:1434-40.
- <sup>85</sup> Rating D. *Treatment in typical and atypical rolandic epilepsy*. *Epileptic Disord* 2000;2(S1):69-72.
- <sup>86</sup> Robinson RO, Baird G, Robinson G, et al. *Landau-Kleffner syndrome. Course and correlates with outcome*. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:243-7.
- <sup>87</sup> Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. *Encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia*. *Clin Neurophysiol* 2000;111:94-102.
- <sup>88</sup> Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, et al. *Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders*. *Brain Dev* 2006;28:281-6.
- <sup>89</sup> Scholtes FBJ, Hendriks MPH, Renier WO. *Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep*. *Epilepsy Behav* 2005;6:167-73.
- <sup>90</sup> Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, et al. *Epilepsy with continuous spike-waves during slow-sleep and its treatment*. *Epilepsia* 1991;32:59-62.
- <sup>91</sup> Bast T, Volp A, Wolf C, et al. *The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)*. *Epilepsia* 2003;44:215-20.
- <sup>92</sup> Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, et al. *Treatment with sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study*. *Neuropediatrics* 2003;34:105-9.
- <sup>93</sup> Gross-Selbeck G. *Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms*. *Neuropediatrics* 1995;26:45-50.
- <sup>94</sup> Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. *Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam*. *Epilepsy Behav* 2003;4:571-5.
- <sup>95</sup> Mitsudome A, Ohfu M, Yasumoto S, et al. *The effectiveness of clonazepam on the rolandic discharges*. *Brain Dev* 1997;19:274-8.
- <sup>96</sup> Corda D, Gelisse P, Genton P. *Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes*. *Epilepsia* 2001;42:754-9.
- <sup>97</sup> Guerrini R, Belmonte A, Strumia S, et al. *Exacerbation of epileptic negative myoclonus by carbamazepine or Phenytoin in children atypical rolandic epilepsy*. *Epilepsia* 1995;36(S3):65.
- <sup>98</sup> Gordon N. *Cognitive functions and epileptic activity*. *Seizure* 2000;9(3):184-8.

**Corrispondenza:** Maria Giuseppina Baglietto, U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, largo G. Gaslini 5, 16148 Genova - E-mail: piabaglietto@ospedale-gaslini.ge.it